Synthese des Moenocinol aus terpenoiden Vorstufen

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

von

DIRK BÖTTGER

aus Wuppertal

Bochum 1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547222_0001

Synthese des Moenocinol aus terpenoiden Vorstufen

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

von

DIRK BÖTTGER

aus Wuppertal

Bochum 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1980 bis September 1982 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. P. Welzel an der Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Professor Dr. P. Welzel für die zahlreichen Anregungen und Diskussionen, für die kritische Sicht, und nicht zuletzt für die immer wieder vermittelte Begeisterung an der organischen Chemie.

Meinen Eltern

Inhalt

1 Moenomycin A und sein Lipidteil,das Moenocinol 1

1.1 Moenomycin A 1

1.2 Moenocinol und seine Synthesen 2

1.2.1 Moenocinol 2

1.2.2 Logisch konzipierte Syntheseplanungen 3

1.2.3 Moenocinolsynthesen 5

2 Überlegungen zur Biosynthese des Moenocinol 12

2.1 Biosynthese der Terpene 12

2.2 Biogenese des Moenocinol 13

3 Synthese des Moenocinol 16

3.1 Syntheseplan 16

3.2 Synthese des β-Ketoesters 12 20

3.3 Modelluntersuchungen zur Alkylierung und Ringöffnung an cyclischen β-Ketoestern 23

3.3.1 Wahl der Modellverbindung 23

3.3.2 Darstellung einer fragmentierbaren Verbindung 23

3.3.2.1 Alkylierung von 2-Ethoxycarbonyl-cyclopentanon 25

3.3.2.2 Reduktion des β-Ketoesters 24 25

3.3.2.3 Hydrierung der Diole 25 und 26 27

3.3.2.4 Tosylierung der hydrierten Diole 27 und 28 27

3.3.3 Versuche zur Fragmentierung der Monotosylate 29 und 30 29

3.3.4 Oxetanspaltung *36*

3.3.5 Spaltung des β-Ketotosylates 47 *40*

3.3.5.1 Darstellung des β-Ketotosylates 47 *40*

3.3.5.2 Basische Fragmentierung *40*

3.3.6 Reaktion von 47 mit einem "nackten" Anion *42*

3.3.7 Photochemische Spaltungen *44*

3.3.7.1 Reaktion des β-Ketotosylates 47 *44*

3.3.7.2 Darstellung des Methylketons 43 *46*

3.3.7.3 Spaltung des Methylketons 43 *47*

3.4 Öffnungsversuche über "Sextett-Umlagerungen" unter Einführung weiterer Modellsubstanzen *48*

3.4.1 Überlegungen zum Reaktivitätsvergleich *48*

3.4.2 Baeyer-Villiger-Oxidation von 56 *50*

3.4.3 Lactamisierung von 56 über das Oxim *50*

3.4.4. Direkte Lactamisierung von 56 *52*

3.4.5 Baeyer-Villiger-Oxidation von 43 *52*

3.5 Alkylierung und Öffnungsversuche ausgehend von 12 *53*

3.5.1 Darstellung einer fragmentierbaren Verbindung *53*

3.5.1.1 Alkylierung des β-Ketoesters 12 *53*

3.5.1.2 Reduktion zu den Diolen 61 und 62 *55*

3.5.1.3 Tosylierung der Diole 61 und 62 *58*

3.5.2 Versuche zur Fragmentierung der Monotosylate 15 und 63 *61*

3.5.3 Oxetanspaltungen *64*

3.5.4 Spaltung des β-Ketotosylates 70 *66*

3.5.4.1 Darstellung des β-Ketotosylates 70 *66*

3.5.4.2 Versuche zur Fragmentierung von 70 *66*

3.5.5 Photochemische Spaltungen *72*

3.5.5.1 Überlegungen zur photochemischen Spaltung *72*

3.5.5.2 Darstellung des Methylketons 66 *73*

3.5.5.3 Darstellung des hydrierten Ketotosylates 82 *73*

3.5.5.4 Änderung der Tosylierungsbedingungen *76*

3.5.5.5 Darstellung des hydrierten Methylketons 83 *77*

3.5.5.6 Versuche zur Spaltung der Ketotosylate 70 und 82 *78*

3.5.5.7 Versuche zur Spaltung der Methylketone 66 und 83 *79*

3.5.6 Öffnungsversuche über "Sextett-Umlagerungen" *83*

3.5.6.1 Baeyer-Villiger-Oxidation von 83 *83*

3.5.6.2 Umsetzung von 83 mit Hydroxylamin *83*

3.5.6.3 Direkte Lactamisierung von 83 *84*

3.5.7 Zusammenfassung des Reaktionsverhaltens *85*

3.6 Überlegungen zum Syntheseplan *89*

3.7 Sulfenylierende Spaltung und Alkylierung *90*

3.7.1 Versuche zur sulfenylierenden Spaltung *90*

3.7.2 Alkylierung des Spaltproduktes 100 *94*

3.8 Einführung der C-22-Methylengruppe *97*

3.8.1 Synthesekonzept *97*

3.8.2 Versuche zur selektiven Verseifung von 101 *98*

3.8.3 Reduktion des Diesters 101 *100*

3.8.4 Acetylierung und reduktive Eliminierung *101*

3.9 Einführung der Δ^6-Doppelbindung *102*

3.9.1 Grundgedanke und Begründung weiterer Modellexperimente *102*

3.9.2 Oxidation und Veresterung *106*

3.9.3 Versuche zur Selenoxid-syn-Eliminierung *108*

3.9.3.1 Erläuterung der einzelnen Reaktionsschritte *108*

3.9.3.2 Reaktion von Methylcitronellat (120) *111*

3.9.3.3 Reaktion von Methyloctadecanoat (121) *111*

3.9.3.4 Reaktion des Methylesters 112 *113*

3.9.3.5 Befunde zur Selenoxid-syn-Eliminierung *115*

3.9.4 Reduktion des α,β-ungesättigten Esters *116*

3.9.4.1 Reduktion von Geraniumsäuremethylester (124) *116*

3.9.4.2 Reduktion des α,β-ungesättigten Esters 114 *117*

3.9.5 Darstellung des Allylchlorids 17 *117*

3.10 Alkylierung mit der C_5-Einheit 131 und reduktive Desulfonylierung *118*

3.10.1 Darstellung des Syntheseäquivalents 131 *118*

3.10.1.1 Darstellung des δ-Sultons 13 *119*

3.10.1.2 Öffnung des δ-Sultons 13 *120*

3.10.1.3 Darstellung des Sulfonylchlorids 129 *121*

3.10.1.4 Amidierung und Reduktion zur C_5-Einheit 131 *122*

3.10.2 Alkylierung und reduktive Desulfonylierung *123*

3.10.2.1 Alkylierung von 131 mit Geranylchlorid *123*

3.10.2.2 Desulfonylierung zum (2Z)-Farnesol (133) *126*

3.10.2.3 Alkylierung von 131 mit dem Allylchlorid 17 *126*

3.10.2.4 Desulfonylierung zum Moenocinol (2) *127*

3.11 Zusammenfassende Darstellung der Moenocinol-Synthese *128*

4 Alternative Synthesewege zum Moenocinol *130*

4.1 Eine Variante in der Moenocinolsynthese *130*

4.2 Ein zweiter Syntheseweg zum Moenocinol *133*

4.2.1 Syntheseplan *133*

4.2.2 Synthesewege zum 6,6-Dimethyl-2-cyclohexenon *137*

4.2.2.1 Übersicht *137*

4.2.2.2 Synthese durch Robinson-Annelierung *138*

4.2.2.3 Synthese über 2,2-Dimethyl-cyclohexanon *139*

4.2.2.4 Synthese ausgehend von Camphersäureanhydrid *140*

4.2.3 Epoxidierung und Eschenmoser-Fragmentierung *143*

5 ^{13}C-NMR-Spektrum des Moenocinol *145*

6 Versuche und Überlegungen zur Biogenese des Moenocinol *153*

6.1 Markierungsexperiment *153*

6.2 Ergebnis des Markierungsexperimentes *154*

6.3 Folgerungen aus dem Markierungsexperiment *157*

7 Experimente *161*

8 Abkürzungen, Akronyme, Kürzel *255*

9 Reagenzien und Reaktionsverfahren *257*

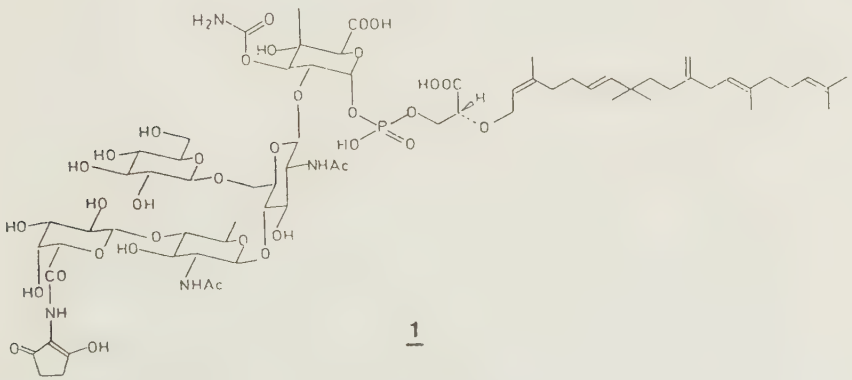
10 Literatur *260*

1 Moenomycin A und sein Lipidteil, das Moenocinol

1.1 Moenomycin A

Seit 1965 [1] ist das Phosphoglycolipid-Antibiotikum Moenomycin A [2], ein Stoffwechselprodukt von Streptomyces bambergiensis, bekannt. Wegen seiner in vivo hohen antibiotischen Wirksamkeit, sowie seiner wachstumsfördernden Wirkung, wird es als Futtermittel-Zusatzstoff verwendet. Bei oraler Applikation wird das Antibiotikum nicht resorbiert.

Die recht komplizierte Struktur des Moenomycin A (1) wurde durch chemischen Abbau und spektroskopische Charakterisierung der Spaltprodukte aufgeklärt [3].



1

Abb. 1.1

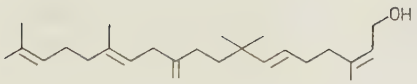
Moenomycin A hemmt die Biosynthese der Bakterienzellwand durch einen Eingriff in den Transglycosidierungsschritt [4]. Das Enzym, das die Bildung der linearen Polysaccharidketten des Murein aus Disaccharidvorstufen katalysiert, wird blockiert .

Der Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung des Moenomycin A ist bisher unklar. Allerdings wurde bereits nachgewiesen, daß einige der Bausteine für die Wirkung nicht essentiell sind [5]. So dürfte die Aufgabe des Lipidteils sein, das Antibiotikum in der Zellmembran der Bakterienwand zu verankern. Eine Abspaltung des Moenocinolteils führt zum vollständigen Verlust der antibiotischen Aktivität.

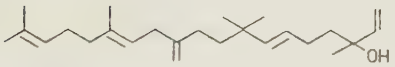
1.2 Moenocinol und seine Synthesen

1.2.1 Moenocinol

Die saure Hydrolyse des Moenomycin A führt zu einer Lipidfraktion, aus der die C_{25}-Alkohole Moenocinol (2) und Isomoenocinol (3), sowie die beiden geometrischen Isomere des Moenocen (4) isoliert werden können [6]. Ihre Bildung ist durch eine Spaltung der Allyletherbindung, zwischen der Moenocinoleinheit und C-2 der Phosphoglycerinsäure, und durch Abreaktion des dabei gebildeten Allylkations zu erklären [7] .



2



3

4

Abb. 1.2a

Die ungewöhnliche Struktur des Moenocinol hat bereits zu vier Synthesen angeregt [8 - 11].

Diese Arbeit beschäftigt sich mit einer Moenocinolsynthese, die auf biogenetischen Überlegungen beruht und sich damit, vom Standpunkt der Syntheseplanung, von den anderen Synthesen unterscheidet .

1.2.2 Logisch konzipierte Syntheseplanungen

Vor der Erläuterung der einzelnen, bereits veröffentlichten Moenocinolsynthesen, soll kurz dargestellt werden, welche Vorteile eine Syntheseplanung nach logischen Gesichtspunkten bietet [12].

Die Zahl publizierter Reaktionen und Reagenzien ist in den vergangenen Jahren in einem Maße gestiegen. daß es nahelag, Computer als Hilfsmittel zur Syntheseplanung einzusetzen. Die sich daraus entwickelnde logisch konzipierte Syntheseplanung löste damit die auf Strukturanalogien beruhende assoziative Synthese schon weitgehend ab. Eine stärkere Gewichtung in den zum Teil oft vielstufigen Synthesen erfuhr der ökonomische Aspekt. Ein "Synthesebaum" wurde effektiver als die klassische "Schritt-für-Schritt"-Synthese.

Ausgehend vom gewünschten Endprodukt gelangt man durch gedachte Spaltungen von Bindungen zu einfacheren Vorstufen. Diese Retrosyntheseschritte werden so oft wiederholt, bis man zu geeigneten Ausgangssubstanzen kommt, die leicht zugänglich sind. Zugrundegelegt wird das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität, wonach für die gedachten Retrosyntheseschritte die gleichen Mechanismen gelten, wie für die "Vorwärtsreaktionen". Man kennzeichnet diese Antithese, zur Unterscheidung von einem synthetischen Schritt, durch einen Doppelpfeil. Äquivalent zu einer Reaktion spricht man von einer Transformation, die in mehrere Klassen eingeteilt wird. Wichtigste Vertreter sind die spaltenden Transformationen, bei denen eine Bindung gebrochen wird und die sogenannten FGI-Schritte ("functional group interconversions"), bei denen eine Funktionalität geändert wird.

Die vorliegende Arbeit wurde nach diesem Konzept geplant, und auch die folgende Erörterung der Moenocinolsynthesen veranschaulicht die Prinzipien der Syntheseplanung.

1.2.3 Moenocinolsynthesen

Die wichtigste Gemeinsamkeit der bereits veröffentlichten Moenocinolsynthesen ist die Zerlegung des Gerüstes in drei gleiche Bausteine A , B und C (Abb. 1.2b).

Die zehn Kohlenstoffatome des Teils A werden jeweils von einem Geranylhalogenid geliefert. Für den Teil C benutzen Tschesche et al. [8], Coates und Johnson [10] und Kocienski [11] ein Anionenäquivalent an C-6 , während Grieco et al. [9] die Bindungspolarität umgekehrt teilen .

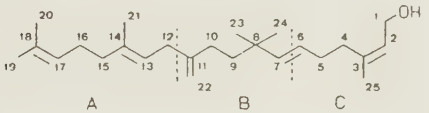


Abb. 1.2b

Die älteste Synthese [8] (Abb. 1.2c) führt alle Doppelbindungen der Teile B und C über Wittigreaktionen ein und generiert die C-22-Methylengruppe im letzten Schritt. Die retrosynthetisch folgende α-Spaltung teilt die Bindung C-10–C-11, was zu Homogeranylsäurechlorid und einem Cadmiumorganyl als Äquivalent führt. γ-Butyrolacton liefert als zweifach verwendetes Edukt das Gerüst von C-3 bis C-10.

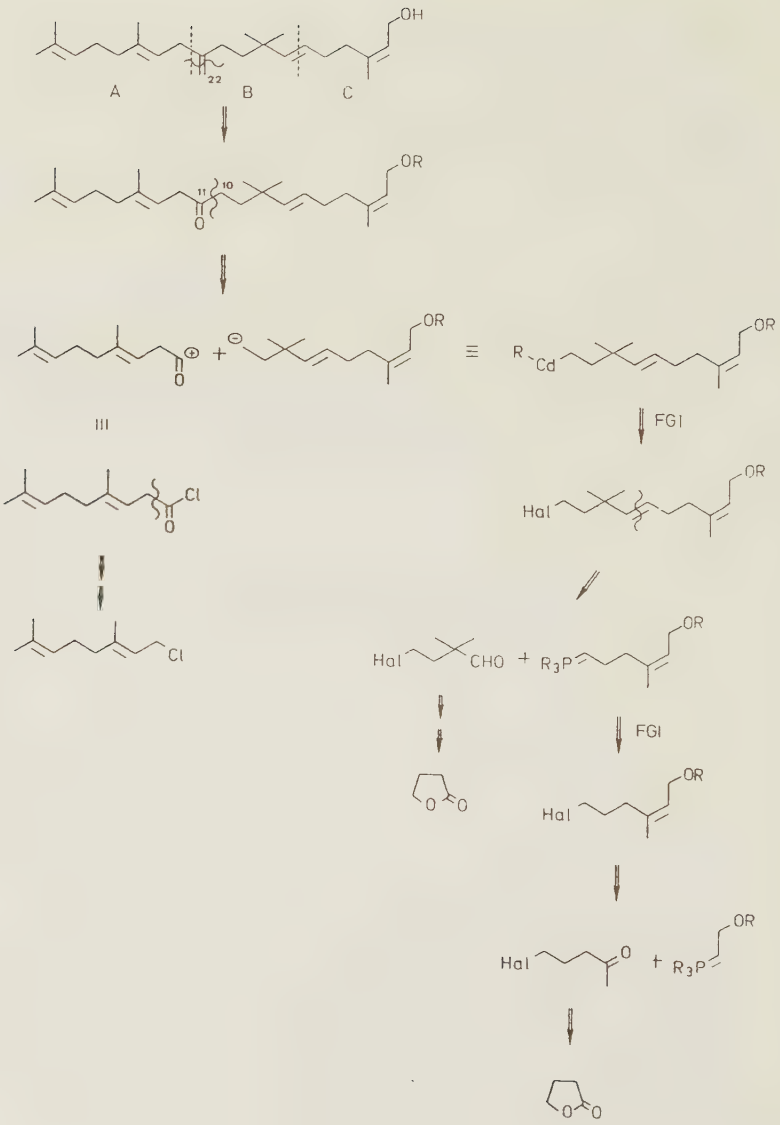


Abb. 1.2c

Bei Grieco et al. [9] wird antithetisch zunächst Teil A abgetrennt, der direkt als Geranylbromid eingesetzt wird. Ein geschicktes Äquivalent für das nun vorliegende Vinylanion ist ein Esterenolat, wenn auch vier Reaktionsschritte nötig sind, um die C-22-Methylengruppe dann über eine Selenoxid-Fragmentierung einzuführen. Die Synthese ist auf die effektvolle Claisen-Umlagerung aufgebaut. Der Weg dahin ist mühevoll, da das Nerol, welches die cis-Geometrie der Δ^2-Doppelbindung liefert, um ein C-Atom verlängert werden muß. C-11 und C-22 werden nach der Claisen-Umlagerung über Wittigreaktionen eingebracht (Abb. 1.2d) .

Coates et al. [10] führen zuletzt die Δ^6-Doppelbindung über ein Enolphosphat ein. Das zugrundeliegende 7-Ketoderivat wird aus einer Retro-Grignardreaktion gewonnen, wobei Teil C wiederum aus Nerol dargestellt wird. Für Teil A wird Geranylbromid eingesetzt. Das Vinylanionenäquivalent in dieser Synthese ist eine α-Phenylthiocarbonsäure. Nach dem Alkylierungsschritt gelingt die Umwandlung dieser Gruppe in die Δ^{11}-Doppelbindung durch Reduktion des Esters und reduktive Eliminierung (Abb. 1.2e) .

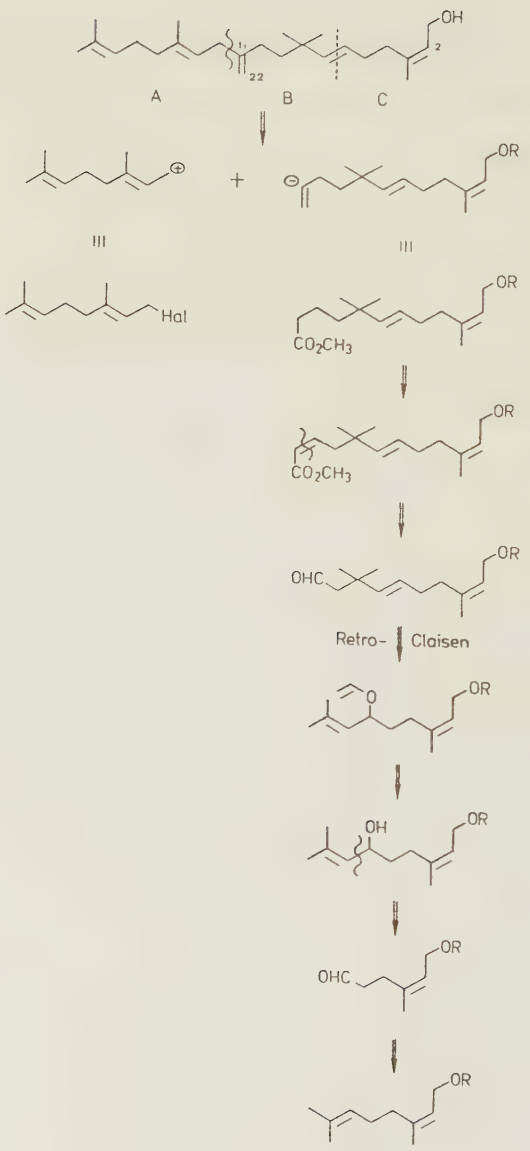


Abb. 1.2d

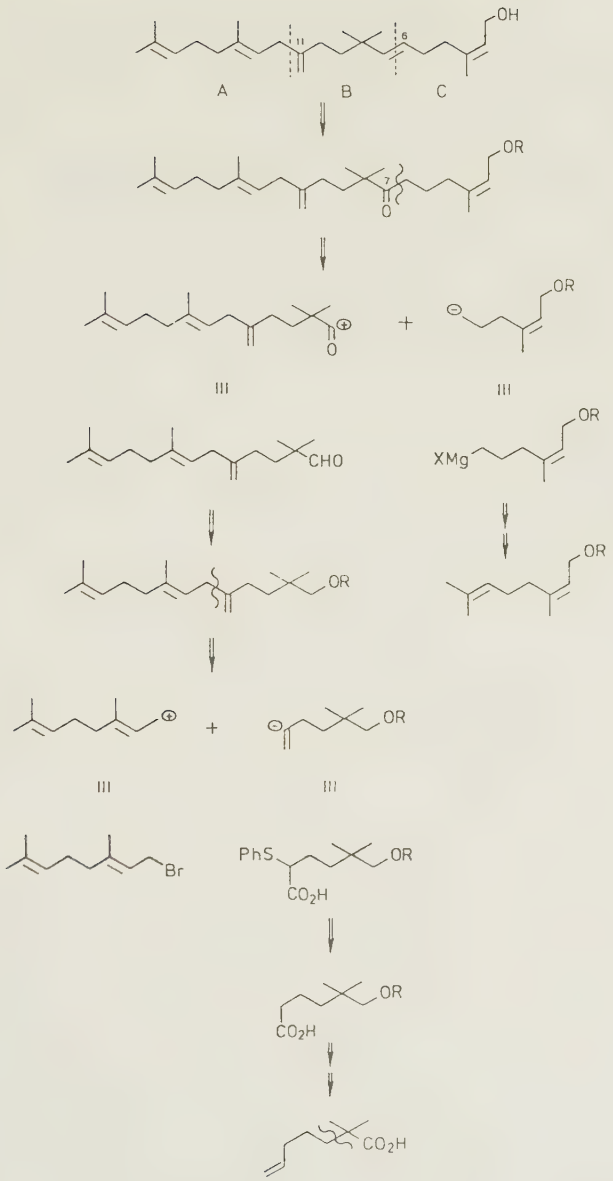

OH
A
B
C
OR
O
III
III
CHO
XMg
OR
OR
OR
III
III
Br
PhS
OR
CO2H
OR
CO2H
CO2H

Abb. 1.2e

Den Schwerpunkt von Kocienskis Arbeit [11] bildet die Eliminierung von β-substituierten Sulfonen. Die Δ^6- und die Δ^{11}-Doppelbindung werden so mit unterschiedlichen Substituenten eingeführt. Ferner benutzt er das α-Phenylsulfonylcarbanion zur Alkylierung. Aus Nerol baut er etwas umständlich Teil C auf, der dann mit einer Aldehydfunktion von Teil B verknüpft wird. Die Methylengruppe an C-11 wird, wie bei Tschesche et al. [8] zuletzt generiert (Abb. 1.2f) .

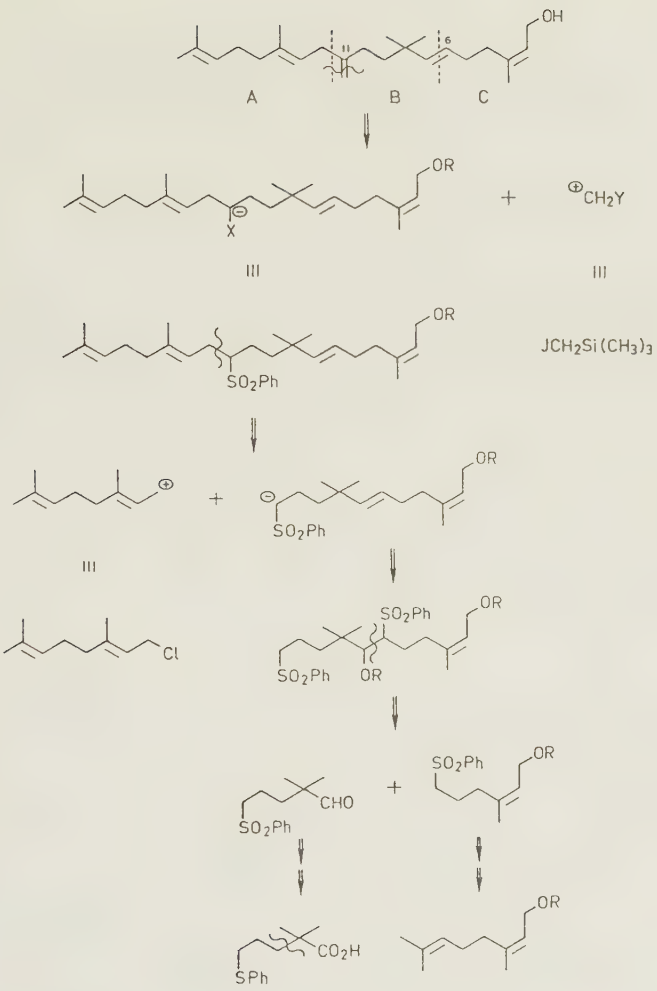

OH
11
6
A
B
C
OR
X
III
+
$\oplus CH_2Y$
III
OR
SO_2Ph
$JCH_2Si(CH_3)_3$
III
+
OR
SO_2Ph
Cl
SO_2Ph
OR
SO_2Ph
OR
CHO
+
SO_2Ph
OR
SO_2Ph
CO_2H
SPh
OR

Abb. 1.2f

2 Überlegungen zur Biosynthese des Moenocinol

2.1 Biosynthese der Terpene

Der Biosyntheseweg der Terpene ist aufgeklärt [13]. Aus drei Molekülen Acetyl-Coenzym-A wird durch Kondensation und enzymatische Reduktion zunächst Mevalonsäure gebildet. Nach dreifacher Phosphorylierung geht diese in Isopentenylpyrophosphat über, welches enzymkatalysiert mit Dimethylallylpyrophosphat im Gleichgewicht steht. Monoterpene bauen sich dann aus zwei dieser isoprenäquivalenten C_5-Einheiten auf, Sesquiterpene aus drei, und so fort .

Abb. 2.1 weist auf den Ursprung der Kohlenstoffatome im Dimethylallylpyrophosphat, ausgehend von der Essigsäurevorstufe, hin .

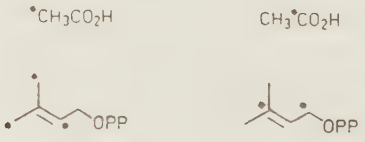


Abb. 2.1

2.2 Biogenese des Moenocinol

Auf Grund der 25 Kohlenstoffatome und der drei leicht erkennbaren Isopreneinheiten könnte man das Moenocinol als Sesterterpen bezeichnen (Abb. 2.2a) . Der mittlere C_{10}-Abschnitt weicht jedoch offensichtlich von der Isoprenregel ab. Bislang sind keine Vorschläge zur Biogenese [14] publiziert worden ; es wurde sogar vermutet, diese mittlere Einheit könne nichtterpenoid sein [11] .

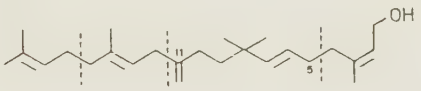
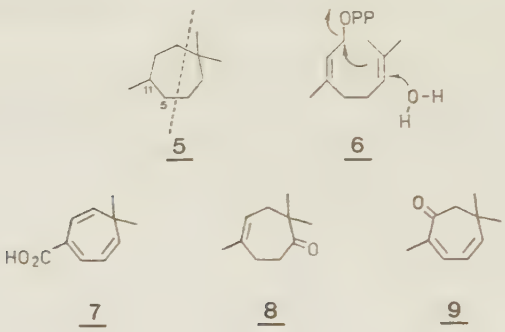


Abb. 2.2a

Mit folgender Vorstellung zur Biogenese des Moenocinol kann jedoch die Bildung aus rein isoprenoiden Bausteinen erklärt werden. Verbindet man die beiden Schnittstellen des "nichtisoprenoiden" Teils (an C-5 und C-11), so gelangt man zu einem terpenoiden Gerüst der Struktur 5 . Die Bildung von 5 kann durch anti-Markovnikov-Cyclisierung des Geranylpyrophosphat erklärt werden (6) . Ein solches Gerüst ist durchaus nicht ungewöhnlich. Es liegt zum Beispiel in den Naturstoffen Thujasäure (7), Karahanaenon (8) und Eucarvon (9) vor (Abb. 2.2b). Somit ist es sehr wohl möglich, die gesamte Struktur des Moenocinol auf Isopren-

einheiten zurückzuführen. Die cyclische Zwischenstufe 5 muß dazu nur zwischen C-5 und C-11 geöffnet werden .



5 6 7 8 9

Abb. 2.2b

Eine Möglichkeit der experimentellen Untermauerung bietet die seit 1966 [15] zur Aufklärung von Biosynthesewegen herangezogene ^{13}C-NMR-Spektroskopie [16,17]. Man bestimmt zunächst durch Verfütterung von ^{14}C-markierten Vorstufen, welche Edukte überhaupt in Frage kommen, zu welchem Zeitpunkt in der Metabolitproduktion ein maximaler Einbau erfolgt und wie groß die mögliche Einbaurate sein kann. Dann verfüttert man gezielt eine ^{13}C-markierte Vorstufe. Ein solches Experiment wurde bereits mit [1-^{13}C]-markierter Essigsäure durchgeführt [18].

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine biogenetisch orientierte Synthese des Moenocinol auf der Basis der oben entwickelten Vorstellungen. Die exakte Zuordnung der ^{13}C-NMR-Signale des Moenocinol liefert die Voraussetzung zur Überprüfung der Biosyntheseüberlegungen.

Ferner wird das Ergebnis eines weiteren Verfütterungsexperimentes mit [1-^{13}C]-markierter Essigsäure vorgestellt.

3 Synthese des Moenocinol

3.1 Syntheseplan

Eine biogenetisch orientierte Synthese des Moenocinol erfordert den Aufbau der mittleren C_{10}-Einheit über ein Cycloheptangerüst der Struktur 5 . Damit sind spaltende Transformationen bei a und b erforderlich, für die es, je nach Aufteilung der Polarität, wiederum zwei Möglichkeiten gibt (Abb. 3.1a).

Die Entscheidung für einen Weg fällt bei der Spaltung a zugunsten von a_1 recht leicht. Zum einen gibt es eine Vielzahl von Vinylanionenäquivalenten [19], die auch gut mit Allylhalogeniden reagieren sollten, zum anderen sind die Einschränkungen des Weges a_2 offensichtlich. Wählt man für das Geranylanionenäquivalent eine übliche Organometallverbindung, so ist hauptsächlich mit einer γ-Alkylierung zu rechnen. Dies konnte für Lithium-, Zink- oder auch Grignard-Verbindungen nachgewiesen werden [20] .

Die Transformationen b_1 und b_2 sind gleichwertig, so daß die Entscheidung von der Zugänglichkeit eines Äquivalentes für das C_5-Synthon abhängig gemacht werden kann. In jüngerer Zeit war von Moiseenkov et al. [21] das leicht zugängliche δ-Sulton 13 als Edukt für den Syntheseweg zum Äquivalent von 10 eingeführt worden, welches den

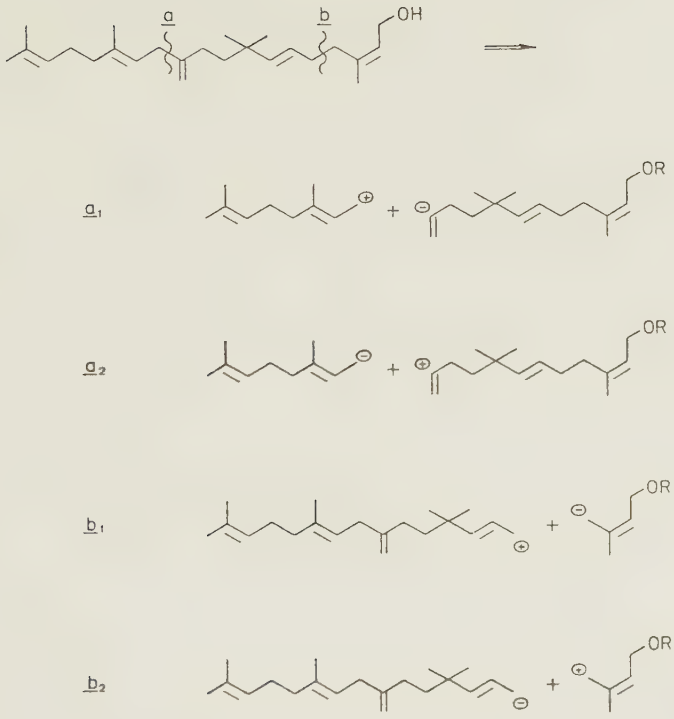


Abb. 3.1a

Anforderungen hier völlig entspricht. Darunter fällt die Funktion des Allylsulfons als Allylanionenäquivalent und die cis-Geometrie der Doppelbindung .

Die mittlere C_{10}-Einheit soll zum Cycloheptangerüst verknüpft werden. Es ist offensichtlich, daß das wohl günstigste Äquivalent der β-Ketoester 12 ist. Dieser sollte in wenigen Schritten darzustellen sein . (Abb. 3.1 b)

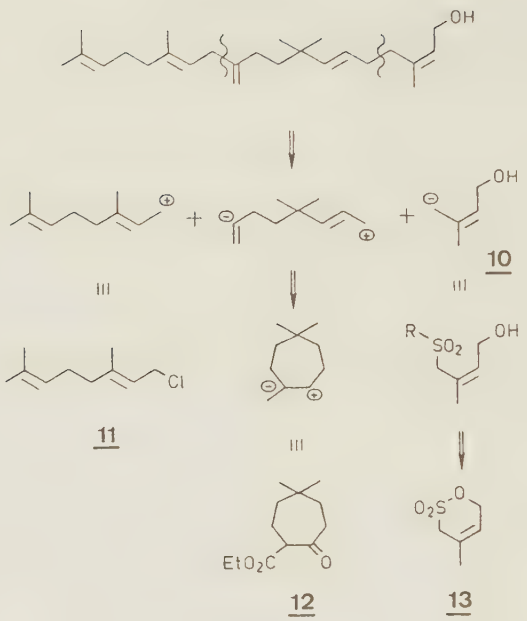


Abb. 3.1b

Der β-Ketoester 12 sollte regioselektiv mit einem Geranylhalogenid zu 14 alkyliert werden können. Dann stellt sich die Aufgabe der Spaltung und der Einführung der Methylengruppe. Die Fragmentierung [22] ist ein Verfahren, das beide Anforderungen vereinigt. Geplant war daher, aus dem alkylierten β-Ketoester 14 das fragmentierbare Monotosylat 15 des Diols darzustellen, welches mit Base zum Trienal 16 reagieren sollte. Überführt man dies dann in ein Allylhalogenid 17 , so müßte man mit einem aus 13 gewonnenen C_5-Äquivalent erneut alkylieren können.

Die reduktive Spaltung würde dann das Moenocinol (2) ergeben (Abb. 3.1c).

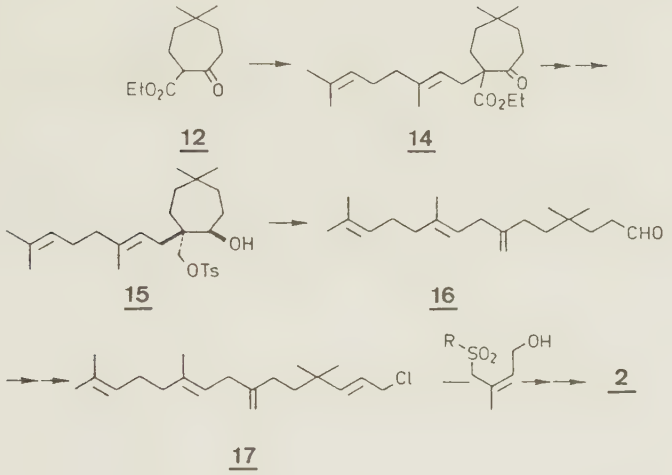


Abb. 3.1c

Die Qualität einer Syntheseplanung ist sicher auch abhängig von der Anzahl an denkbaren Ausweichmöglichkeiten für möglichst jeden Reaktionsschritt. Der geschilderte Syntheseweg bietet hier genügend Spielraum.

3.2 Synthese des β-Ketoesters 12

Die Synthese von 12 gelang in drei Reaktionsschritten aus leicht zugänglichen Edukten (Abb. 3.2a) .

Die nach Dauben et al. [23] durchgeführte Robinson-Annelierung von Methylvinylketon und Isobutyraldehyd führte zum 4,4-Dimethyl-2-cyclohexenon (18) . Die Doppelbindung wurde katalytisch nach Harding et al. [24] hydriert und ergab das 4,4-Dimethyl-cyclohexanon (19) .

18 19 12

Abb. 3.2a

Das Reagenz für die Ringerweiterung, Ethyldiazoacetat, wurde nach Searle [25] aus Ethylglycinat-hydrochlorid dargestellt. Da eine Charakterisierung nicht erforderlich war, wurde das empfindliche Produkt nicht destilliert.

Mock und Hartmann [26] stellten mit Ethyldiazoacetat das Cycloheptanon-2-ethylcarboxylat (22) dar, Liu und Majumdar [27] später entsprechende Derivate, ausgehend von 2-substituierten Cyclohexanonen . Bei dieser Homologisierung von Ketonen hat sich die Katalyse mit Triethyl-

oxoniumfluoroborat als sehr vorteilhaft erwiesen. 12 konnte nach diesem Verfahren in hoher Ausbeute dargestellt werden.

Die Charakterisierung des β-Ketoesters 12 sollte Aufschluß über das Vorliegen in der Keto- oder Enolform bringen (Abb. 3.2b) .

Im ^{1}H-NMR-Spektrum treten nicht nur die Signale der Methylenprotonen der Estergruppe doppelt auf (sie sind diastereotop), sondern auch die der Methylprotonen, woraus auf zwei tautomere Formen geschlossen werden muß. Das Signal für ein enolischen Proton liegt bei δ = 12.50 , jedoch mit geringerer Intensität, als das Signal bei δ = 3.45 für 2-H. Diese Signale treten erwartungsgemäß bei Aufnahme des Spektrums in Trifluoressigsäureanhydrid/ D_2O nicht auf .

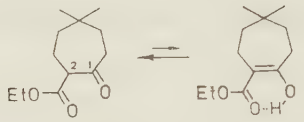
Eine breite Bande im IR-Spektrum > 3000 cm^{-1}, die auf intramolekulare Wasserstoffbrücken hinweisen würde, wird nicht beobachtet.

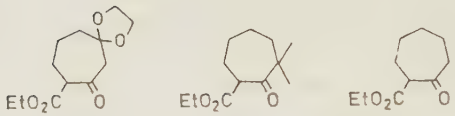
Die UV-Messung der Substanz wurde zunächst in Methanol ausgeführt. Dann wurde ein Tropfen Base (NaOH) zugesetzt, worauf sowohl eine bathochrome Verschiebung, als auch eine Erhöhung der Extinktion eintrat .

Der β-Ketoester 12 bildet in methanolischer Eisen-(III)-chlorid-Lösung rasch eine blau-violette Färbung .

Die gaschromatographische Untersuchung zeigte schließlich

ein Verhältnis von 72% Keto- und 18% Enolform in unpolarem Lösungsmittel (n-Pentan) an .





20 **21** **22**

Abb. 3.2b

Die geschilderten Befunde können mit folgenden Ergebnissen verglichen werden : Genau wie 12 reagiert 20 mit Eisen-(III)-chlorid-Lösung [28] . Die IR- und ^{1}H-NMR-Spektren von 12 und 21 sind analog [27]. 22 soll hingegen hauptsächlich in der Enol-Form vorliegen [26] . Neben dem grossen Lösungsmitteleffekt, wird die Tautomerie offensichtlich stark durch die Ringsubstitution beeinflußt.

Das ^{13}C-NMR Spektrum von 12 konnte weitgehend zugeordnet werden. Als Vergleichssubstanzen wurden 2,5-Adamantandion-1,5-di(methylcarboxylat) [29] , Cycloheptanon [30a] und 1-Hexen-5-on-4-ethylcarboxylat [30b] herangezogen .

3.3 Modelluntersuchungen zur Alkylierung und Ringöffnung an cyclischen β-Ketoestern

3.3.1 Wahl der Modellverbindung

Um zu prüfen, ob die gewählten Reaktionsbedingungen für die geplanten Syntheseschritte geeignet sind, wurde eine dem β-Ketoester 12 verwandte Substanz als Edukt für die folgenden Versuche ausgewählt .•

Auf Grund der vergleichbaren Ringspannungen [31] und der größeren konformativen Ähnlichkeit zum Cycloheptan, wurde der Cyclopentan-β-ketoester dem entsprechenden Sechsringsystem vorgezogen. 2-Ethoxycarbonyl-cyclopentanon (23) ist käuflich.

3.3.2 Darstellung einer fragmentierbaren Verbindung

Erstes Syntheseziel, ausgehend vom β-Ketoester 23 , sollte die Darstellung einer Verbindung sein, die sich zur olefinbildenden Fragmentierung [22] eignet (vgl. 3.1).

• Chronologisch wurden die Versuche zu dieser Modellreihe parallel zu den Umsetzungen am Dimethylcycloheptansystem, also der Stammverbindung, durchgeführt .

Nach der Alyklierung von 23 mit einem Geranylhalogenid, und nachfolgender Reduktion der Carbonylgruppen, stünde ein Diol zur Verfügung, dessen primäre Hydroxygruppe dann in einen nucleofugen Rest umzuwandeln ist. Hierfür eignen sich zum Beispiel Tosylate, Iodide oder quartärnäre Ammoniumverbindungen. Der potentielle Einfluß der Doppelbindungen des Geranylrestes kann durch Hydrierung ausgeschlossen werden. Abb. 3.3a zeigt den Syntheseweg zu den γ-Hydroxytosylaten .

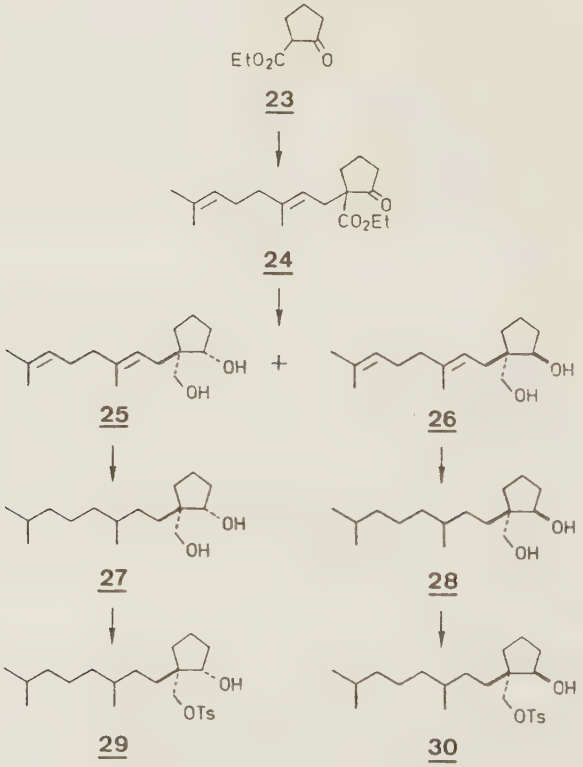


Abb. 3.3a

3.3.2.1 Alkylierung von 2-Ethoxycarbonyl-cyclopentanon

Zur Alkylierung wurde Geranylchlorid (11) verwendet . Dieses wurde aus Geraniol mit Tetrachlormethan und Triphenylphosphin nach Calzada und Hooz [32] dargestellt. Das ^{13}C-NMR-Spektrum wurde durch Vergleich mit Geraniol [33] zugeordnet. Einen Wert ähnlicher Größenordnung für das dem Chlor benachbarte C-Atom lieferte Ethylchlorid [34]. Eine Isomerisierung zum Nerylchlorid kann ausgeschlossen werden, da die Methylgruppensignale analoger cis-substituierter Alkene bei tieferem Feld auftreten, als es hier beobachtet wird [35] (vgl. Abschnitt 5) .

Elsinger [36] setzte 2-Methoxycarbonylcyclopentanon mit Benzylchlorid unter Verwendung von Natrium in siedendem Toluol um. Nach diesem Verfahren konnte 24 in einer Ausbeute von 82 % dargestellt werden. Die Ergebnisse der spektroskopischen Charakterisierung stehen mit der Struktur in Einklang . Der Basispeak im Massenspektrum, bei m/z = 149, beruht auf der Abspaltung des Isopentenylkations und der Ethoxycarbonylgruppe.

3.3.2.2 Reduktion des β-Ketoesters 24

Bei der Reduktion des β-Ketoesters 24 , die mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether durchgeführt wurde [37] , entstanden erwartungsgemäß zwei diastereomere Enantiomerenpaare .

Die chromatographische Trennung ergab 25 und 26 in einem Verhältnis von 1/5 . In der Darstellung ist jeweils nur eines der Enantiomeren, die mit (1RS,2RS) bzw. (1RS, 2SR) bezeichnet werden müssen [38], wiedergegeben.

Die Begünstigung eines Produktes beruht auf der bevorzugten Hydrid-Angriffsrichtung, die bei den Reduktionen mit diesem Reagenz, wegen des Edukt-ähnlichen Übergangszustandes , leicht abzuschätzen sein sollte (" steric approach control ") [39] . Die Diskussion der Bildungspräferenz von 26 erfolgt gemeinsam mit den entsprechenden Cycloheptandiolen (61 und 62) in Abschnitt 3.5.1.2 .

Die Strukturzuordnung wurde erst eindeutig durch das unterschiedliche Reaktionsverhalten von 25 und 26 bei der angestrebten Fragmentierung (Oxetanbildung für 29 , vgl. Abschnitt 3.3.3). Doch lieferten die ^{1}H-NMR-Spektren bereits einen Hinweis. Die Signale der geminalen Protonen der Hydroxymethylgruppe in 25 liegen um 0.2 ppm bei tieferem Feld, als in 26 . Dies wird mit dem Einfluß der räumlich näheren Hydroxylgruppe an C-1 , die zu einer leichten Verringerung der Abschirmung führen sollte, erklärt. Die Kopplungskonstante der geminalen Protonen beträgt bei 26 J = 10 Hz , bei 25 ist sie kleiner . Die Signale der Hydroxylprotonen wurden durch H-D-Austausch mit D_2O zugeordnet .

3.3.2.3 Hydrierung der Diole 25 und 26

Es wurde angestrebt, den potentiell störenden Einfluß der Doppelbindungen bei den folgenden Schritten zunächst auszuschließen . Daher wurden die Diole 25 und 26 mit Platin als Katalysator in Essigester zu 27 und 28 hydriert [40] .

Der markanteste Unterschied in den Spektren der beiden Hydrierungsprodukte liegt wieder im Signal der beiden Hydroxymethylprotonen des ^{1}H-NMR-Spektrums . Um 0.25 ppm ist das AB-System von 27 gegenüber dem von 28 zu tieferem Feld verschoben .

3.3.2.4 Tosylierung der hydrierten Diole 27 und 28

Um das Ausgangsmolekül für die Fragmentierung zu erhalten, mußte die primäre Hydroxygruppe selektiv vor der sekundären tosyliert werden . Solche Probleme sind zum Beispiel bei Reaktionen an Steroiden bereits gelöst worden [41,42] . Wegen der Reaktivitätsunterschiede der Alkohole (tertiäre reagieren nicht) geht es darum, möglichst milde Reaktionsbedingungen zu wählen . Hier wurde in Anlehnung an das Verfahren von Sarett et al. [42] mit Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin gearbeitet. Strikter Wasserausschluß ist erforderlich [43] .

Bei der Umsetzung der reinen Diole 27 und 28 erfolgte jeweils die Bildung dreier Produkte. Neben den gewünschten Substanzen 29 und 30 traten in untergeordnetem Maße auch die sekundären Monotosylate 31 (11%) und 33 (14%) , sowie die Ditosylate 32 (5%) und 34 (10%) auf (Abb. 3.3b) .

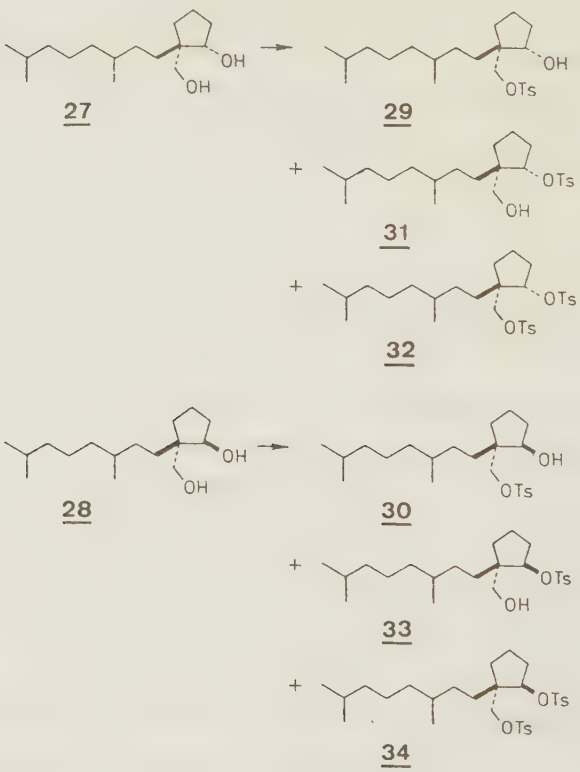


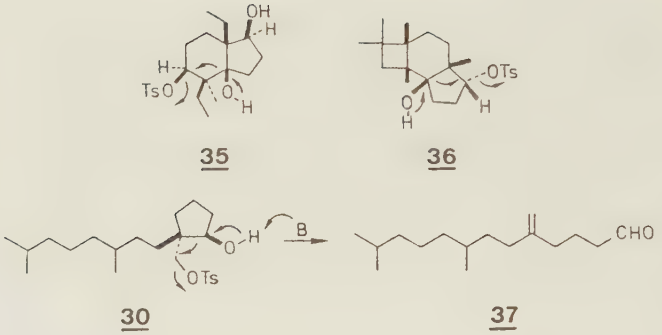
Abb. 3.3b

Die Charakterisierung der Verbindungen wurde über die IR- und ^{1}H-NMR-Spektren geführt. Die Massenspektren der aus 27 gebildeten Tosylate, führten, im Gegensatz zu denen aus 28 zu keinem auswertbaren Ergebnis. Der Grund hierfür ist vermutlich in einer Pyrolyse im Einlaßteil des Spektrometers zu suchen. Dies ist auch bei anderen empfindlichen Tosylaten schon beobachtet worden [44].

3.3.3 Versuche zur Fragmentierung der Monotosylate 29 und 30

In Kenntnis der Anforderungen an die sterische Anordnung der reagierenden Gruppen [22], sind Fragmentierungen von γ-Hydroxytosylaten gut untersucht . So verwendeten Zurflüh et al. [45] bei der Iuvenilhormonsynthese Natriumhydrid in Tetrahydrofuran als Reagenz (vgl. 35 in Abb. 3.3c). Die Totalsynthese des d,l-Caryophyllen von Corey et al. [46] läuft über eine Fragmentierung von 36 mit Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid. Hierbei ist das Dimethylsulfinylcarbanion das reagierende Agens .

Erwartet wurde, daß sich das Monotosylat mit (1RS,2RS)-Konfiguration (30) zu dem offenkettigen Aldehyd 37 fragmentieren läßt, während das andere Monotosylat zum Oxetan reagieren sollte (Abb. 3.3c) .

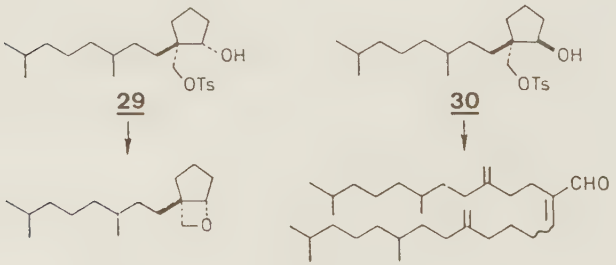


35 36

30 37

Abb. 3.3c

Gefunden wurden die Produkte 38 und 39 aus 29 bzw. 30 (Abb. 3.3d) . Dieses Ergebnis ließ auf die Konfiguration der Geranyldiole 25 und 26 rückschließen. Den ^{1}H-NMR-Spektren der Diole war ja bereits ein Hinweis auf diese Konfiguration entnommen worden.



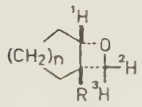
29 30

38 39

Abb. 3.3d

Die Oxetanbildung läßt sich über eine intramolekulare S_N2-Reaktion erklären. Hierbei muß die Nachbarschaft von Hydroxy- und Tosyloxymethylgruppe sterisch gewährleistet sein, was nur in einem der beiden Diastereomerenpaare der Fall sein kann.*

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 38 ergibt 1-H ein doppeltes Dublett bei δ = 4.69 - 4.87 . Die beiden zum Sauerstoff benachbarten Methylenprotonen liefern Signale bei δ_A = 4.14 und δ_B = 4.40 mit einer Kopplungskonstante J_{AB} = 6 Hz . H_A koppelt zusätzlich mit einem weiteren Proton ($J' < 1$ Hz). Diese Daten stimmen mit den in Abb. 3.3e angegebenen Literaturwerten von 6-Oxabicyclo-[3.2.0]-heptan (40) [47] und 1-Methyl-7-oxabicyclo-[4.2.0]-octan (41) [48] überein .



40	1-H, δ = 5.30	
n=1, R=H	2-H, δ = 4.75	
	3-H, δ = 4.05	$J_{2,3}$ = 6 Hz
41	1-H, δ = 4.58	
n=2, R=CH_3	2-H, δ = 4.31	
	3-H, δ = 4.15	$J_{2,3}$ = 5 Hz

Abb. 3.3e

---

* Nerdel et al. [50] berichten, daß die Sulfonsäureester von β-Hydroxyaldehyden und -ketonen bevorzugt zu 2-Alkoxyoxetanen reagieren .

Im IR-Spektrum von 38 tritt bei 975 cm^{-1} die Bande für eine Vierring-C–O-Schwingung auf [49], und das Massenspektrum weist neben dem Molekülion auch die Abspaltung von Formaldehyd aus .

Die Fragmentierung von 30 erfolgt in der erwünschten Weise. Unter den basischen Bedingungen neigt der primär gebildete Aldehyd jedoch zu Kondensationsreaktionen . Kinast und Tietze [47] berichten, daß zwar die baseninduzierte Fragmentierung von Mono-p-toluolsulfonaten entsprechender Diole mit guten Ausbeuten ungesättigte Ketone liefert, ungesättigte Aldehyde aber auf diese Weise bisher nicht dargestellt werden konnten . Da stets polymere Produkte gefunden wurden, vermutete man bereits die Abreaktion der Aldehyde. Mit der Bildung von 39 konnte somit diese Kondensation erstmals nachgewiesen werden .

Die Charakterisierung von 39 , das bei der Reaktion in einer Ausbeute von 16% anfällt, sei kurz erläutert .

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt ein Singulett bei $\delta = 9.38$, einem Aldehydproton entsprechend, dessen benachbartes C-Atom kein Proton trägt. Ein Triplett bei $\delta = 6.46$ weist auf das Proton am β-Kohlenstoffatom eines α,β -ungesättigten Aldehyds hin . Nach der Inkrementregel von Matter et al. [51] liegt das Signal des olefinischen β-Wasserstoffatoms dieser Verbindungsklasse für eine Z-Konfiguration bei $\delta = 6.37$, für eine E-Konfiguration der Doppelbindung bei $\delta = 6.65$. Eine Aussage über die hier vorlie-

gende Konfiguration des Olefins ist damit nicht möglich . Bei $\delta = 4.71$ tritt das breite Signal der Methylenprotonen auf. Die Integration ergibt für die Methylenprotonen und das Proton am trisubstituierten Olefin ein Verhältnis von 4/1 . Der restliche Bereich des Spektrums ($\delta = 0.75 - 2.58$) wird durch die Signale von 52 Protonen gebildet .

Im IR-Spektrum deutet die Bande bei 3075 cm^{-1} auf eine $>C=CH_2$ Struktureinheit hin. Deutlich tritt auch die Absorption bei 2720 cm^{-1} für die C-H-Schwingung in Aldehyden auf. Stärkste Bande im Carbonylbereich ist die bei 1690 cm^{-1}, wie man sie für α,β-ungesättigte Aldehyde findet. Bei 895 cm^{-1} liegt die C-H-"out-of-plane"-Deformationsschwingung der $>C=CH_2$ Gruppe .

Das Massenspektrum von 39 ist nicht sehr aufschlußreich, da beim Aufheizen der instabilen Verbindung wohl Strukturveränderungen auftreten .

Nach diesem Befund wurden andere Möglichkeiten erwogen, unter Ringöffnung zu einer synthetisch brauchbaren Verbindung zu gelangen, die den Vorstellungen im Syntheseplan entspricht. Zu diesem Zweck sollten folgende Reaktionen erprobt werden :

- Spaltung des Oxetans 38 (Abschnitt 3.3.4)
- Fragmentierung des β-Ketotosylates 47 , welches durch Oxidation von 29 bzw. 30 leicht zugänglich sein sollte , mit verschiedenen Reagenzien . (Abschnitte 3.3.5.2 und 3.3.6)
- Photochemische α-Spaltung des β-Ketotosylates 47 , bzw. des entsprechenden α-Methylketons 43 . (Abschnitt 3.3.7)
- Synthese des Lactons 45 durch Baeyer-Villiger-Oxidation von 43 (Abschnitt 3.4.5) .

Zur Erleichterung der Übersicht sind diese Reaktionen und ihre Produkte in Abb. 3.3f dargestellt .

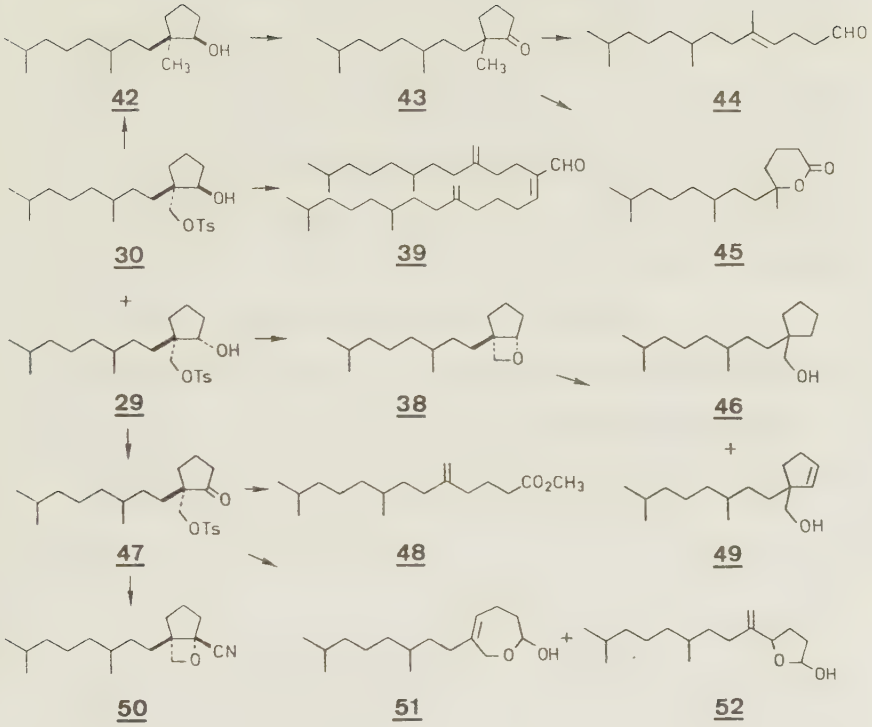

OH
CH3
42
O
CH3
43
CHO
44
OH
OTs
30
CHO
39
O
O
45
+
OH
OTs
29
O
38
OH
46
O
OTs
47
CO2CH3
48
+
OH
49
CN
O
50
O
OH
+
51
O
OH
52

Abb. 3.3f

3.3.4 Oxetanspaltung

Aus der Reaktion des Monotosylates 29 mit Base war das Oxetan 38 hervorgegangen . Wenn es nun gelingt, 38 so zu spalten, daß auch der Cyclopentanring geöffnet wird , sollte mit der Bildung von 37 die Substanz vorliegen, die bei der Fragmentierungsreaktion von 30 erwünscht war .

Da die säurekatalysierte Spaltung von Oxetanen nur bei phenylsubstituierten Verbindungen (R = Ph in Abb. 3.3g)[52] beschrieben ist, boten sich Versuche zur thermischen Spaltung an . Dabei findet man stets die Produkte beider Spaltungsmöglichkeiten unter mehr oder minder starker Bevorzugung einer Verbindung [53] . Der Mechanismus der Reaktion wird als biradikalisch angenommen [54,55] , wobei sich, je nach Substitutionsmuster, das Produkt bevorzugt bilden sollte, welches bei der Spaltung das stabilere Biradikal durchläuft [56] (Abb. 3.3g). Neben der Durchführung über eine Gasphasenpyrolyse [55], erschien ferner die Spaltung mit Rhodiumkatalysatoren, speziell mit Bis-rhodium-dicarbonylchlorid [57] , interessant .

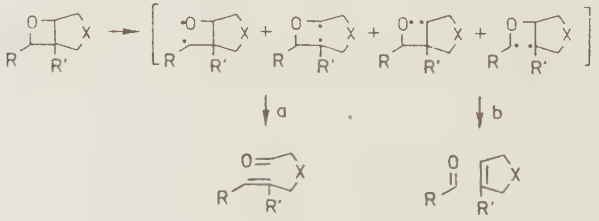


Abb. 3.3g

Sowohl thermisch, als auch mit Rhodiumkatalysatoren gelang die, parallel zu den Experimenten in dieser Modellreihe erprobte, Öffnung des Oxetans 68 (vgl. Abschnitt 3.5.3) nicht . Daraufhin wurde an 38 ein extrem reaktives Metallorganyl, das Zirkonocen, für derartige Reaktionen erstmalig überprüft. Bekannt war, daß das Zirkonocen leicht in die C–O-Bindung insertiert [58] und die gebildete Zwischenstufe bei der Aufarbeitung hydrolysiert wird .

Zirkonocen wird in situ durch Bestrahlung von Diphenyl-dicyclopentadienyl-zirkon mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe erzeugt. Das Edukt wiederum läßt sich in zwei Schritten leicht aus Zirkontetrachlorid synthetisieren [58,59] (Abb. 3.3h) .

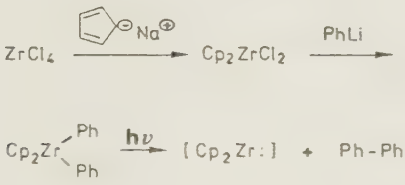
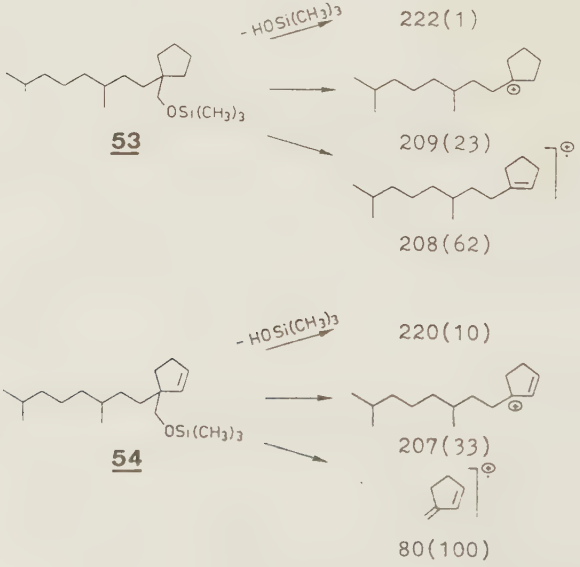


Abb. 3.3h

Die Reaktion von 38 mit Zirkonocen verlief verhältnismäßig langsam. So wurden nach zweistündiger Reaktion noch Edukt und Reagenz gefunden . Zu 70% hatten sich aber schon zwei Produkte, 46 und 49 , gebildet, in denen die Spaltung einer C–O-Bindung des Oxetans erfolgt war .

In den ^{1}H-NMR-Spektren der beiden Produkte findet sich das (schlecht aufgelöste) AB-System der Hydroxymethylprotonen bei δ = 3.32 - 3.50 , welches mit dem entsprechenden Signal von 33 in der chemischen Verschiebung und der Aufspaltung übereinstimmt . Im Spektrum von 49 treten ferner Signale zweier Olefinprotonen und zweier Allylprotonen auf .

Das Gemisch beider Verbindungen wurde silyliert und einer gekoppelten GC-MS-Analyse unterzogen. Strukturvorschläge für einige Fragmente in den Massenspektren von 53 und 54 sind in Abb. 3.3i wiedergegeben .



Angaben: m/z (% rel.Intensität) Abb. 3.3i

Die Insertion des Zirkonocen erfolgt hier in die C–O-Bindung, die das höher substituierte Kohlenstoffatom trägt . Die Bildung von 46 nach saurer Aufarbeitung entspricht den Beobachtungen an anderen Verbindungsklassen [60] . Die Bildung von 49 kann durch die skizzierte Formulierung verstanden werden (Abb. 3.3j) .

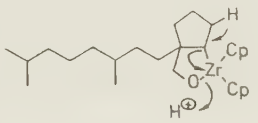


Abb. 3.3j

Da durch Hydrierung die Möglichkeit besteht, 49 in 46 zu überführen, könnte es sich hierbei um ein synthetisch wertvolles Verfahren handeln, wenn es auch für das eigene Vorhaben wertlos ist, weil die "falsche" C–O-Bindung gespalten wird. Zur Postulierung als allgemein verwertbares Verfahren, müßte jedoch erst eine Reihe von Oxetanen der Reaktion unterworfen werden .

3.3.5 Spaltung des β-Ketotosylates 47

3.3.5.1 Darstellung des β-Ketotosylates 47

Auch Ketone mit einer nucleofugen Gruppe in β-Stellung können basisch fragmentieren [22]. Der Zugang zu 47, einer geeigneten Verbindung dieses Typs, war durch Oxidation der bereits dargestellten Monotosylate, 29 bzw. 30, mit Pyridiniumchlorochromat [61] leicht möglich.

3.3.5.2 Basische Fragmentierung

Es ist bereits beschrieben worden, daß ein Aldehyd als Fragmentierungsprodukt auf Grund der Folgereaktionen ungeeignet ist. Diese sollten sich ausschalten lassen, wenn als Produkt der Spaltung kein Aldehyd, sondern ein Ester entsteht, wenn also statt des Hydridions ein Alkoholation als angreifendes Agens fungiert. Um sterische Effekte zu verhindern, sollte das volumenmäßig kleinste Alkoholation, also das Methylat, verwendet werden. Die zur Fragmentierung erforderliche Angriffsrichtung des Reagenzes ist an dieser Substanzklasse offensichtlich die bevorzugte, denn bei der Reduktion des Geranyl-β-ketoesters 24 entstanden die Diole 25 und 26 im Verhältnis 1/5. Ein Alkoxyoxetan wäre dann zu erwarten, wenn das Alkoholation von der gleichen Molekülseite eintritt, auf der auch der Tetrahydrogeranylrest liegt (Abb. 3.3k).

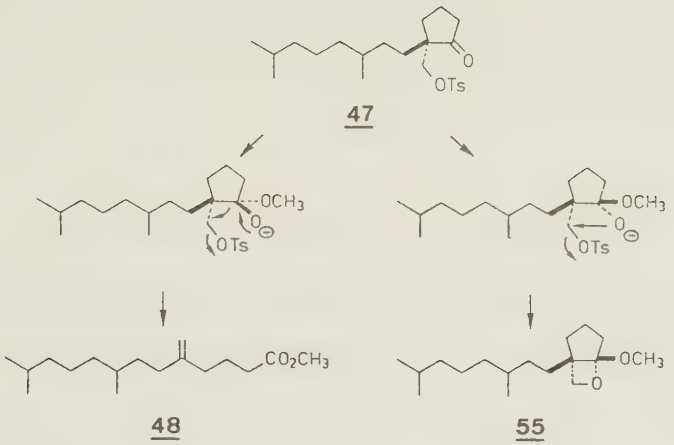


Abb. 3.3k

Setzt man 47 , unter den von Marshall und Vogel angegebenen Bedingungen [62], mit Natriummethylat um, so entsteht der gewünschte ungesättigte Ester 48 als einziges Produkt.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 48 weist das charakteristische breite Singulett der $=CH_2$ - Gruppe bei $\delta = 4.70$, sowie das scharfe Singulett des Methylesters bei $\delta = 3.65$ auf .

Im IR-Spektrum findet man die typischen Esterbanden bei 1740, 1460, 1440 und 1200 cm^{-1} . Der $>C=CH_2$ - Gruppe entsprechen die Banden bei 3070 und 895 cm^{-1} [63a] .

Das Massenspektrum zeigt, neben dem Molekülion (m/z = 268 / 4%), Signale für Fragmente aus allylischen Spaltungen

(m/z = 142 / 65% und m/z = 87 / 13%) und mit m/z = 74 / 25% die Bildung von Methylacetat in einer Mc Lafferty-Reaktion an .

3.3.6 Reaktion von 47 mit einem "nackten" Anion

Unter der Reaktion mit einem "nackten" Anion versteht man, nach Liotta und Harris [64], die Umsetzung von Salz-Kronenether-Komplexen mit organischen Substraten in aprotischen organischen Lösungsmitteln . Die gewünschte Erhöhung der Nucleophilie des Reagenzes wird zumeist durch Verwendung von Kaliumsalzen in Acetonitril oder Benzol unter Zusatz von 18-Krone-6 erzielt [65] .

Hier wurde die Umsetzung von 47 in Anlehnung an einen Halogen-Nitril-Austausch [66] mit Kaliumcyanid und katalytischen Mengen 18-Krone-6 in Acetonitril durchgeführt .

Das Hauptprodukt der Reaktion ist das Cyanooxetan 50 (35%) , in dem aus sterischen Gründen Geranylrest und Cyanogruppe cis-ständig sind .

50 zeigt im ^{1}H-NMR-Spektrum das AB-System der Methylenprotonen des Oxetanrings bei δ = 4.13 und 4.43 mit einer Kopplung von J = 5.6 Hz , die für solche Systeme üblich ist [47,48,67] . Die Verschiebung läßt sich mit derjenigen der Protonen im Methylanalogen (6-Methyl-7-oxabicyclo-[4.2.0]-octan) [48] gut vergleichen .

Auch die Bande bei 975 cm^{-1} im IR-Spektrum von 50 belegt die Oxetanstruktur . Die Bande für die Valenzschwingung der Cyanogruppe läßt sich nur erahnen . Man weiß, daß Strukturen vom Typ $-O-\overset{|}{C}H-CN$, wie in Cyanhydrinen , keine solche Absorption aufweisen [63b] .

Ein weiteres Produkt der Reaktion hat vermutlich die Struktur eines 2-Cyanomethyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentanon. Da die nucleophile Substitution am Neopentylsystem gar nicht, oder aber extrem langsam abläuft [68], wird vermutet, daß dieses Produkt aus 50 durch Angriff des Cyanidions an die Methylengruppe des Oxetanrings hervorgeht und über ein intermediäres Cyanhydrin verläuft .

Weitere Reaktionsprodukte weisen im ^1H-NMR-Spektrum das Signal der $=CH_2$ - Gruppe auf . Sie leiten sich demnach vermutlich von dem gewünschten Fragmentierungsprodukt ab . Eine vollständige Charakterisierung gelang jedoch nicht .

Die geschilderten Schwierigkeiten sollten zu umgehen sein, wenn es gelänge, von dem extrem reaktiven Säurecyanid in situ ein stabileres Derivat zu erzeugen , welches von einer Weiterreaktion ausgeschlossen ist . In Anlehnung an eine Synthese von Corey et al. [69] , die einen Allylalkohol mit Braunstein und CN^- zum ungesättigten Säurecyanid umsetzen, und dieses dann mit Methanolat zum Ester reagieren lassen, wurde versucht, das gleiche durch Einbringen von Methanol nach der Fragmentierungsreaktion zu erreichen . Offensichtlich ist hier jedoch ein Abfangen nicht möglich .

3.3.7 Photochemische Spaltungen

3.3.7.1 Reaktion des β-Ketotosylates 47

Bei der photochemischen α-Spaltung von Ketonen wird zunächst die Bindung zum höher substituierten Kohlenstoffatom unter Bildung eines Diradikals gebrochen [70 - 72] . Aus den Untersuchungen an cyclischen Carbonylverbindungen [73] geht hervor, daß die anschließende Wasserstoffverschiebung zu einem ungesättigten Aldehyd führt, der, im Rahmen des Synthesevorhabens, verwertbar sein sollte .

Die Photoreaktion wurde zunächst an dem β-Ketotosylat 47 erprobt und ergab die beiden Lactole 51 und 52 . Die Verbindungen waren chromatographisch nicht zu trennen .

Im ^{1}H-NMR-Spektrum findet man Signale für zwei Protonen bei δ = 5.48 - 5.71 , die den Protonen an den jeweiligen Halbacetal-C-Atomen der Lactole zukommen . Signale für sechs Protonen zeigt der Bereich δ = 4.30 - 5.18 . Hier liegen die Signale der drei Olefinprotonen und die der Protonen, welche allylisch neben dem Sauerstoffatom gebunden sind .

Das IR-Spektrum zeigt Banden für eine O–H-Gruppe und, recht intensiv, die der Methylengruppe bei 990 und 910 cm^{-1} . Bei 1050 cm^{-1} findet man ferner eine Bande für die C–O-Schwingung . Mit m/z = 254 liefert das Massenspektrum das Molekülion für beide Verbindungen .

Die Bildung von 51 und 52 hat man sich durch intramolekulare Halbacetalisierung der entsprechenden offenkettigen Aldehydalkohole vorzustellen. Diese haben als Vorstufe das gemeinsame Allylkation, welches durch Abspaltung der Tosyl-

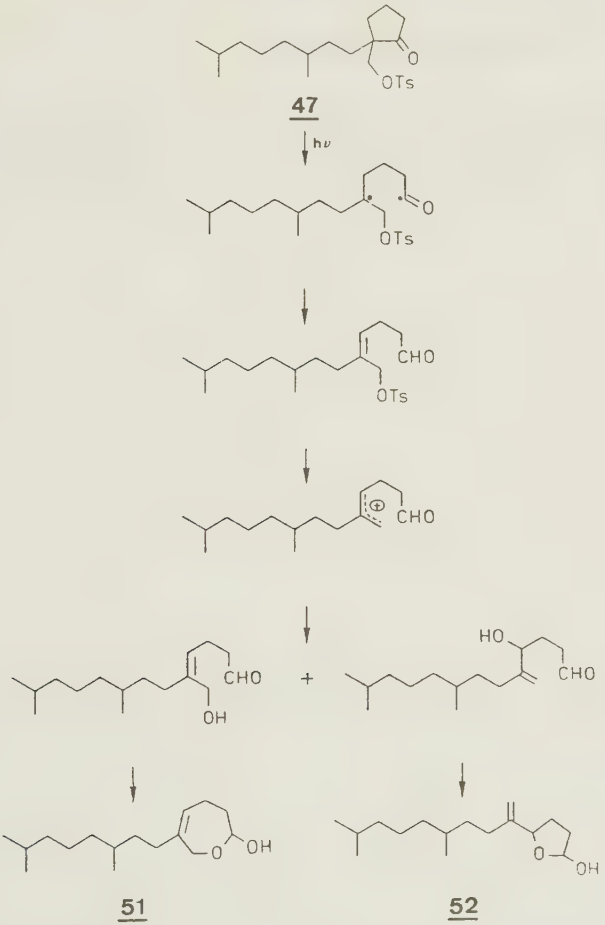


Abb. 3.31

oxygruppe aus dem eigentlichen Speltungsprodukt hervorgeht (Abb. 3.31) . Auch eine 1,7-Wasserstoffverschiebung ist denkbar, jedoch für 2-Alkylcyclopentanone ungewöhnlich [74].

3.3.7.2 Darstellung des Methylketons 43

Es lag nun nahe, statt der Tosyloxymethylgruppe eine Methylgruppe im Edukt der photochemischen Spaltung zu verwenden . Dann sollte sich das Diradikal nurmehr durch eine Wasserstoffverschiebung stabilisieren .

2-Methyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentanon (43) ist aus den Monotosylaten nach Literaturverfahren [75,76] leicht zugänglich . Das Monotosylat 30 wurde nach Rapoport und Bonner [76] mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran zur Methylverbindung 42 umgesetzt . Diese wurde mit Pyridiniumchlorochromat [61] zum Methylketon 43 oxidiert (Abb. 3.3f) .

Sowohl 42 , als auch 43 wurden vollständig charakterisiert. Der Basispeak im Massenspektrum von 43 ist m/z = 98 und entspricht damit 2-Methylcyclopentanon, dem Produkt der Mc Lafferty-Fragmentierung .

3.3.7.3 Spaltung des Methylketons 43

Das bei der Photolyse von 43 gebildete Diradikal kann sich über eine 1,5- oder eine 1,7-Wasserstoffverschiebung stabilisieren . Im Falle von alkylierten Cyclopentanonen ist jedoch eine 1,5-Verschiebung bevorzugt [74,77] .

Die Bestrahlung von 43 in Dichlormethan mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe führte in einer Ausbeute von 96 % zum ungesättigten Aldehyd 44 .

Im ^{1}H-NMR-Spektrum findet man Signale eines Aldehydprotons bei δ = 9.64 - 9.77 und eines Olefinprotons bei δ = 4.89 - 5.22 , jedoch keine Signale für eine $>C=CH_2$ - Gruppe .

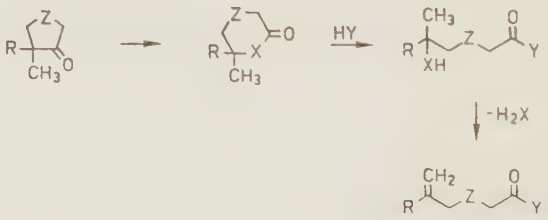
Im IR-Spektrum läßt die Lage der Carbonylbande bei 1735 cm^{-1} eine Unterscheidung zum Edukt nicht zu, denn Fünfringketone absorbieren bei der gleichen Wellenzahl. Die Aldehydfunktion ist aber eindeutig durch die Bande bei 2720 cm^{-1} belegt, die hier recht stark im Vergleich zu anderen Aldehyden ist. Die C–H-Schwingung von Olefinen tritt oberhalb von 3000 cm^{-1} ebenfalls auf . Im Massenspektrum liegt der Peak des Molekülions vor .

Aus einem Beispiel innerhalb der Arbeitsgruppe war ein ähnlicher Reaktionsverlauf bekannt [78]. Im Falle der Bestrahlung des Hecogeninacetat zum (12,13)-Secoaldehyd wird ebenfalls nicht die Wasserstoffabstraktion von der 19-Methylgruppe beobachtet [79] .

3.4 Öffnungsversuche über "Sextett-Umlagerungen" unter Einführung weiterer Modellsubstanzen

3.4.1 Überlegungen zum Reaktivitätsvergleich

Eine weitere Möglichkeit der Ringöffnung ergibt sich durch die Anwendung von Reaktionen, die mechanistisch als "Sextett-Umlagerungen" bezeichnet werden . Hierbei entsteht aus einem cyclischen Keton unter Ringerweiterung ein Lacton oder ein Lactam, die leicht zu öffnen sind (Abb. 3.4a).



56 R = H ; Z = $CH_2CH_2CH_2$

43 R = Tetrahydrogeranyl ; Z = CH_2

R = Geranyl ; Z = $CH_2(CH_3)_2C{=}CH_2$

X = O , NH

Abb. 3.4a

Bei der durch Persäuren initiierten Baeyer-Villiger-Oxidation [80,81] wird die C–C-Bindung gespalten, die zum höher substituierten α-Kohlenstoffatom führt [82]. Die Regioselektivität der Lactambildung durch Beckmann-Umlagerung

ist dagegen abhängig von der Konfiguration des als Edukt verwendeten Oxims .

Bereits im Rahmen der vorangegangenen Versuche war das α-Methylketon 43 synthetisiert worden . Doch auch das leicht zugängliche 2-Methylcycloheptanon (56 , sollte als zweite Modellsubstanz eingesetzt werden. Der Grund hierfür lag in der Möglichkeit, sowohl den Einfluß des Geranylrestes in 2-Position, vor allem aber den der beiden Methylgruppen an C-5 eines alkylierten 12 - Derivates festzulegen .

Aus Methyliodid und Cycloheptanon wurde 2-Methylcycloheptanon (56) in einer Ausbeute von 71 % dargestellt [83]. Als Base wurde Lithiumdiisopropylamid verwendet [84] .

Die Übersicht in Abb. 3.4b zeigt das Ergebnis der erprobten Reaktionen zu diesem Abschnitt .

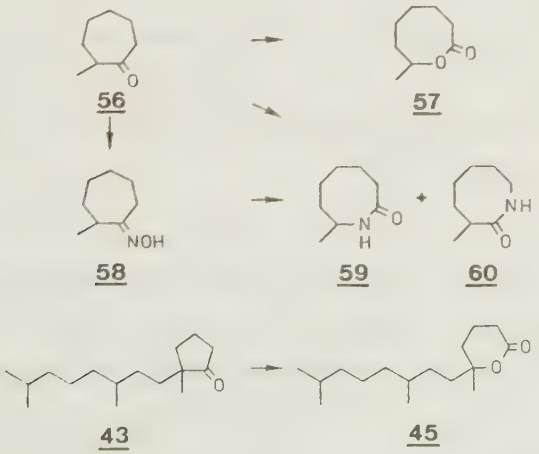


Abb. 3.4b

3.4.2 Baeyer-Villiger-Oxidation von 56

Die Regioselektivität der Baeyer-Villiger-Oxidation entspricht dem synthetischen Vorhaben. Nach Prilezaev [85] greifen Persäuren aber auch Alkene unter Bildung von Epoxiden an, was für die Stammsubstanz von Bedeutung ist . Der Literatur wurden daher von vornherein Verfahren entnommen, bei denen cyclische Ketone mit Persäuren reagierten, ohne daß eine im Molekül vorhandene Doppelbindung angegriffen wurde [86 - 89] .

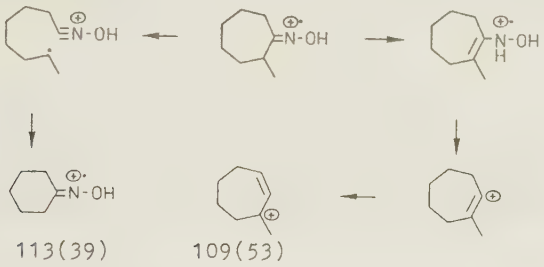
Die Reaktion von 2-Methylcycloheptanon (56) mit m-Chlorperbenzoesäure unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat führte zum entsprechenden Lacton 57 . Wie bei analogen Verbindungen beschrieben [90], handelt es sich hierbei um eine instabile, zur Polymerisation neigende Substanz .

3.4.3 Lactamisierung von 56 über das Oxim

Lactame können aus Ketoximen durch Beckmann-Umlagerung erhalten werden [91,92] .

Das Oxim 58 von 2-Methylcycloheptanon wurde nach einem Verfahren von Moffett [93] dargestellt (98% Ausbeute) . Erwartungsgemäß lagen zwei Stereoisomere vor, deren Verhältnis nach gaschromatographischer Untersuchung 3/2 betrug. Dieses Verhältnis konnte auch aus der Integration

der eng beieinander liegenden Methyldubletts im ^{1}H-NMR-Spektrum gefolgert werden . Abb. 3.4c zeigt zwei interessante Fragmentierungen im Massenspektrum von 58 , formuliert nach dem Vorschlag einer russischen Autorengruppe [94].



Angaben: m/z (% rel.Intensität) Abb. 3.4c

Wegen der Doppelbindungen der Stammsubstanz durften zur Beckmann-Umlagerung die allgemein üblichen, mehr oder weniger stark sauren Reaktionsbedingungen [95] nicht angewendet werden . Folglich wurde ein mildes Verfahren mit Tetrachlormethan und Triphenylphosphin gewählt [96] . An die Möglichkeit einer photochemischen Umsetzung [97] wurde ebenso gedacht, wie an die gleichsam verwertbare Beckmann-Fragmentierung [98], die sonst als unerwünschte Nebenreaktion betrachtet wird .

Ausgehend von 58 wurden die Lactame 59 und 60 erhalten. Synthetisch verwertbar wäre nur 59 . Diese Verbindung kann durch Kristallisation aus dem Gemisch rein erhalten werden .

3.4.4 Direkte Lactamisierung von 56

Olah und Fung [99] gelang es, das unter 3.4.3 erläuterte Verfahren um einen Reaktionsschritt zu verkürzen, indem sie cyclische Ketone mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure in Ameisensäure direkt zu Lactamen reagieren ließen .

Auch hier war die Synthese von 59 und 60 damit problemlos möglich . Im Rohprodukt tritt 59 zu 80 % auf . Die Carbonylabsorption bei 1660 cm^{-1} im IR-Spektrum des gereinigten 59 korreliert gut mit einem auf diese Ringgröße abgeschätzten Wert [63c] .

3.4.5 Baeyer-Villiger-Oxidation von 43

Ein abgerundetes Bild sollte sich, zusammen mit den am 2-Methylcycloheptanon gemachten Befunden, ergeben, wenn das bereits als Modellsubstanz eingeführte 2-Methyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentanon (43) zum Lacton umgesetzt werden kann.

Die Darstellung von 45 gelang mit einer Ausbeute von etwa 50 % unter Bildung polarer Nebenprodukte, die vermutlich wieder auf eine Zersetzung des Lactons zurückgeführt werden müssen. Die nicht unbeträchtliche Reaktionszeit von 160 h zeigt aber auch eine erhebliche Verzögerung im Vergleich zur Bildung von 57 an . Der Basispeak des Massenspektrums (m/z = 113) ist auf die Abspaltung des Tetrahydrogeranylrestes zurückzuführen [100,101] .

3.5 Alkylierung und Öffnungsversuche ausgehend von 12

Sämtliche an der zuvor beschriebenen Modellreihe erprobten Reaktionen wurden auf das Cycloheptansystem übertragen . Chronologisch erfolgte die Versuchsdurchführung jeweils parallel (vgl. hierzu die Übersichten in Abb. 3.3a und 3.3f) .

3.5.1 Darstellung einer fragmentierbaren Verbindung

Erstes Syntheseziel sollte ein geranylsubstituiertes Cycloheptandiol-monotosylat sein. Dazu mußte der β-Ketoester 12 alkyliert, zum Diol reduziert und darauf in das primäre Tosylat umgewandelt werden . Die Übersicht in Abb. 3.5a zeigt die dargestellten Verbindungen .

3.5.1.1 Alkylierung des β-Ketoesters 12

Nach Elsinger [36] wurde 12 mit Geranylchlorid unter Verwendung von Natrium in siedendem Toluol alkyliert (69 % Ausbeute) .

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 14 zeigt die Signale zweier Olefinprotonen, ein doppeltes Quartett für die diastereotopen Protonen des Ethylesters bei δ = 4.1 und gut differenzierbare Signale für die acht Methylenprotonen α-ständig zu

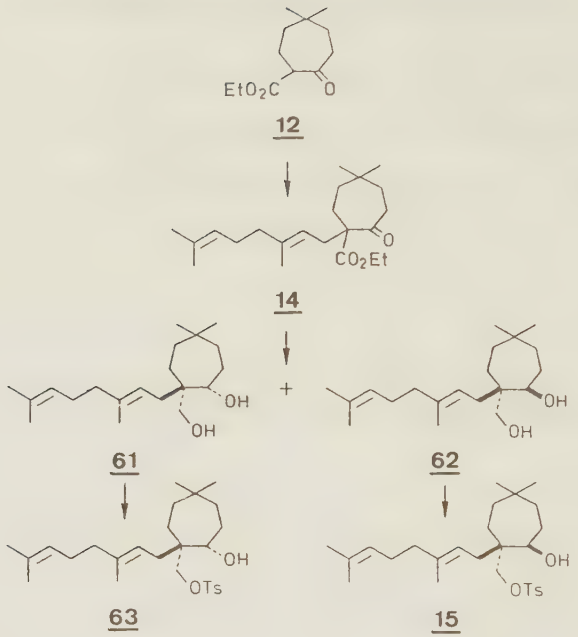


Abb. 3.5a

einer Doppelbindung. Auch das ^{13}C-NMR-Spektrum belegt die Struktur. C-1 des Geranylrestes hat etwa die gleiche chemische Verschiebung wie C-3 von 4,4-Dimethyl-1-penten [30c], nämlich δ = 38 .

Im IR-Spektrum findet man zwei Carbonylabsorptionen bei 1730 und 1708 cm^{-1} . Das Molekülion tritt im Massenspektrum zu 3 % auf . Leicht wird die Ethoxygruppe und die Ethoxycarbonylgruppe abgespalten. Der intensive Peak bei m/z = 205 (51 %) weist auf ein Fragment hin, welches durch Ab-

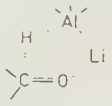
spaltung von Ameisensäure-ethylester und dem Isopentenyl-radikal entsteht.

3.5.1.2 Reduktion von 14 zu den Diolen 61 und 62

Der Geranyl-β-ketoester 14 wurde mit Lithiumaluminium-hydrid in Ether [37] zu einem Gemisch der Diole 61 und 62 reduziert . Es handelt sich wieder um dieastereomere Enantiomerenpaare, nämlich (1RS,2SR) für 61 und (1RS, 2RS) für 62 , von denen jeweils nur ein Enantiomeres abgebildet ist. Erst im nachhinein, aus der Charakterisierung der Oxetane bei der Fragmentierungsreaktion, konnte die relative Konfiguration festgelegt werden . Die hier vorliegenden spektroskopischen Befunde, die eine vollständige Beschreibung der Konstitution erlaubten, waren dazu nicht geeignet.

Interessantestes Ergebnis ist sicher das Mengenverhältnis der isomeren Diole im Vergleich zu denen aus der Modellreihe (25 und 26 , vgl. Abb. 3.5c) .

Bei Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid komplexiert das Lithiumion den Carbonylsauerstoff . Vermutlich wird ein fünfgliedriger Übergangszustand (64) durchlaufen,



64 Abb. 3.5b

der die bevorzugt axiale Angriffsrichtung des Hydridions bei ungehinderten Ketonen erklärt [102] . Gehinderte Ketone reagieren bevorzugt zu dem Produkt, bei dem die geringsten sterischen Wechselwirkungen des eintretenden Nucleophils vorliegen [39] .

Wie kann die unterschiedliche Stereoselektivität der Diolbildung erklärt werden ?

Am Cyclopentan spricht man von quasi-axialen und quasi-äquatorialen Substituenten, um den Unterschied zu den

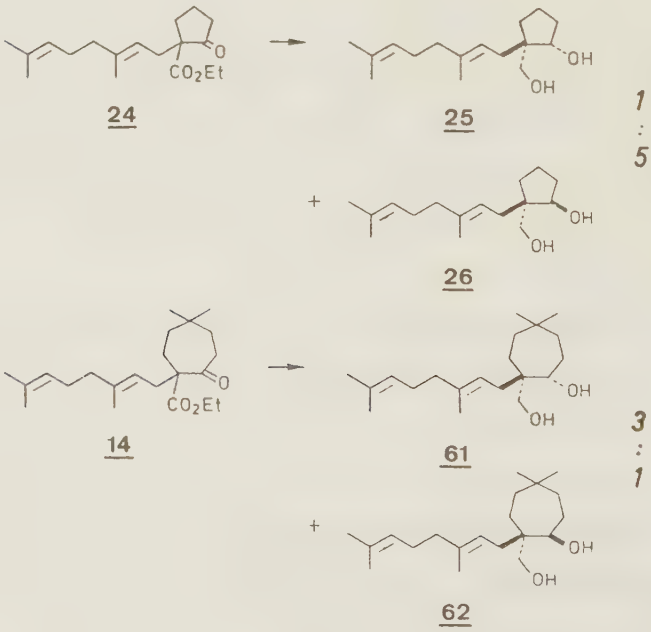


Abb. 3.5c

Konformationen am Cyclohexan zum Ausdruck zu bringen . Ein sp^2 - hybridisiertes Kohlenstoffatom vergrößert zudem noch die Pitzer - Spannung, die auf den ekliptischen Wechselwirkungen basiert . Die Newman-Projektion von 24 zeigt, daß Geranyl- und Ethoxycarbonylrest etwa den gleichen Winkel zur Carbonylgruppe bilden . Das Hydridion tritt dann auf der Gegenseite zum sterisch anspruchsvolleren Geranylsubstituenten ein .

Von den möglichen Konformationen des Cycloheptangerüstes scheiden für 14 die beiden Boot-Formen wegen der starken sterischen Wechselwirkung aus. Wahrscheinlich liegt eine Sesselkonformation vor, in der der Geranylrest eine äquatoriale Position einnimmt . Dabei sollte sich aus einer bevorzugt axialen Angriffsrichtung des Hydridions (der Angriffswinkel beträgt 109 ^{o}) ein äquatorialer Alkohol bilden (Abb. 3.5d) .

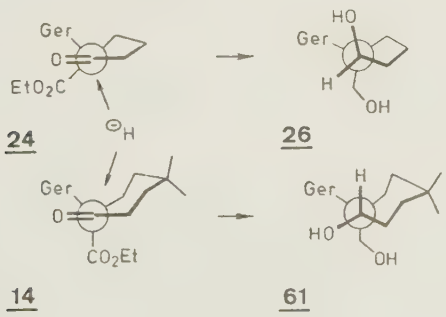


Abb. 3.5d

Gezieltere Reduktionsmethoden, wie z.B. die Verwendung von L-Selectrid zur bevorzugten Bildung des axialen Alkohols [41], sollten eine Steuerung der Reaktion ermöglichen. Im Hinblick auf die Fragmentierung ist ja das in geringerer Menge gebildete 62 das gewünschte Produkt .

3.5.1.3 Tosylierung der Diole 61 und 62

Das Ziel der Reaktion war die selektive Tosylierung der primären Hydroxygruppe [41,42] (vgl. Abschnitt 3.3.2.4).

Die Umsetzung eines Gemisches der Diole 61 und 62 mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin [42] führte zu drei Hauptsubstanzen : den beiden gewünschten isomeren Monotosylaten 63 und 15 und dem ditosylierten Produkt .

In den ^{1}H-NMR-Spektren der drei Substanzen ist vor allem die chemische Verschiebung der Protonen interessant, die sich an den Sauerstoff gebundenen C-Atomen befinden . Die Protonen am Kohlenstoffatom , das die primäre Tosyloxygruppe trägt, liefern stets ein AB-System mit einer Kopplungskonstante J = 10 Hz . Im Vergleich zu den Monotosylaten ist die chemische Verschiebung dieser Protonen im Ditosylat etwa 0.2 ppm geringer . Entgegen der Erwartung sind chemische Verschiebung und Signalform für $-\underline{CH}-OH$ in den stereoisomeren Monotosylaten vergleichbar, so daß keine unmittelbaren Schlüsse auf die relative Konfiguration

gezogen werden können . Im Ditosylat ist dieses Signal um 1 ppm tieffeldverschoben .

Neben dem gut zuzuordnenden Geranylrest weisen die ^{13}C-NMR-Spektren Signale für C-2 bei $\delta = 45$ und für C-1 bei $\delta = 76$ auf . Das C-1 - Signal liegt im Ditosylat bei $\delta = 86$. Das andere,zum Sauerstoff benachbarte C-Atom zeigt eine Resonanz bei etwa $\delta = 74$. Für die Signale der Tosylgruppe wurde als Vergleichssubstanz das Tosylat des Isobutanols [30d] herangezogen.

Über das Vorhandensein der O-H-Schwingungsbande im IR-Spektrum lassen sich Mono- und Ditosylat gut unterscheiden . Mit großer Intensität tritt bei allen drei Substanzen die Absorption der symmetrischen Streckschwingung der SO_2-Gruppe bei 1200 cm^{-1} auf .

Massenspektren konnten nur von 63 und 15 erhalten werden . Hier werden die für Tosylate typischen Fragmentierungen beobachtet .

Einige experimentell belegte Befunde zu dieser Reaktion erscheinen interessant.

Da zunächst ein Gemisch der stereoisomeren Diole, 61 und 62 , eingesetzt worden war, mußte die Reaktion auch mit einem der reinen Edukte ausgeführt werden. Obwohl die Mengenverhältnisse dies bereits nahegelegt hatten, wurde damit eindeutig nachgewiesen, daß sich 63 aus 61 bildet .

Eine tiefere Umsetzungstemperatur als 0 °C ist auch hier für eine kontrollierte Reaktion günstiger, d.h. der Ditosylatanteil kann so verringert werden.

Wurde wie bei Sarett et al. [42] ein 0.3 facher Überschuß an Reagenz eingesetzt, so stieg der Anteil an Ditosylat auf 25 % der Gesamtproduktmenge im Vergleich zu 5 % bei äquimolarer Verwendung . Außerdem verändert sich das Verhältnis der Monotosylate zuungunsten von 63 . Das Ditosylat ist laut DC einheitlich und ähnelt in allen Werten der chemischen Verschiebung des ^{13}C-NMR-Spektrums mehr 63 als 15 . Das legt die Vermutung nahe, daß sich aus 62 gar kein Ditosylat bilden kann . Ferner treten sekundäre Monotosylate, wie sie beim Cyclopentansystem beobachtet wurden, gar nicht auf . Die Reaktivität der sekundären Alkoholfunktion ist also, im Vergleich zu 27 und 28 geringer .

3.5.2 Versuche zur Fragmentierung der Monotosylate 15 und 63

Aus dem Monotosylat 63 bildete sich bei der Behandlung mit Natriumhydrid / Dimethylsulfoxid [46] das "cis"-Oxetan 68 in hoher Ausbeute (90 % , Abb. 3.5e) .

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 68 treten im Bereich δ = 4.97 - 5.12 Signale für die beiden Olefinprotonen und auch für 1-H auf . Ein AB-System mit δ_A = 3.93 und δ_B = 4.25 wird durch die Methylenprotonen benachbart zum Sauerstoff bewirkt . Die allylischen Methylenprotonen an C-1 des Geranylrestes liefern ein AB-System mit δ_A = 2.51 und δ_B = 2.79, sowie einer Kopplungskonstante J = 12.5 Hz . Zusätzlich ist jedes der vier Signale mit J = 7.5 Hz aufgespalten, was auf die Kopplung am benachbarten Olefinproton zurückzuführen ist .

Mit einer Bande bei 965 cm^{-1} belegt das IR-Spektrum von 68 die Oxetanstruktur .

Auch die Reaktion des Monotosylates 15 mit dem Dimethylsulfinylcarbanion, unter den gleichen Bedingungen wie bei 63 , ergab ein Oxetan . Wie in 67 dargestellt, wies dieses jedoch eine "trans"-Konfiguration an C-1 und C-7 auf. 67 fiel in einer Ausbeute von 40 % an .

Das 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 67 weist die Signale der beiden Olefinprotonen bei δ = 5.01 - 5.17 auf . 1-H verur-

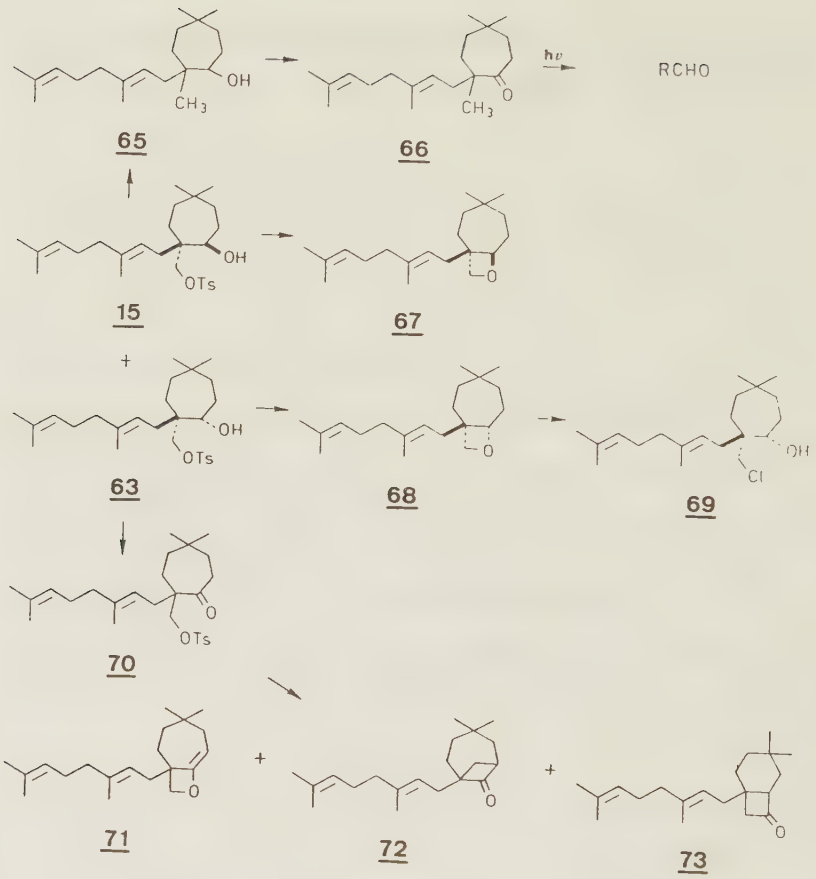


Abb. 3.5e

sacht ein breites Signal bei δ = 4.38 - 4.51 und die Methylenprotonen des Oxetanrings bewirken ein AB-System mit δ_A = 4.23 und δ_B = 4.35 , wobei H_A noch eine zusätzliche Kopplung (J = 4.8 Hz) zeigt .

Bei 980 cm^{-1} absorbiert die C–O–C-Deformationsschwingung des Oxetans 67 im IR-Spektrum .

Das Massenspektrum zeigt das Molekülion (m/z = 290) , sowie Fragmentierungsmuster, die denen bei 68 entsprechen, sich jedoch in der Intensität einiger Fragmente unterscheiden .

Der zunächst überraschende Befund, der Bildung eines "trans"-Oxetans, läßt sich an den Newman-Projektionen von 63 und 15 gut erklären (Abb. 3.5f) . Zur Bildung von 67 muß der Geranylrest in 15 eine axiale Position einnehmen.

Der Unterschied in den chemischen Verschiebungen des Methinprotons am Oxetanring (7-H), in 68 und 67 , ist mit 0.5 ppm beträchtlich. Dabei ist 7-H in 67 stärker abgeschirmt, als in 68 , was durch die axiale Stellung des Protons auch verständlich ist.* Bei der Diskussion des Cyclopentanoxetans 38 ist bereits darauf hingewiesen worden, daß solche, strukturell bedingten Schwankungen an Oxetanen beobachtet wurden (vgl. Abb. 3.3e) .

Ein trans-8-Oxabicyclo-[5.2.0]-nonan ist noch nicht beschrieben worden, doch ist das trans-7-Oxabicyclo-[4.2.0]-octan (74) ebenso bekannt [103], wie das C-Analoge zum

---

* Beim Cyclohexan beträgt der Unterschied der Resonanzfrequenzen zwischen axialem und äquatorialem Proton auch etwa 0.5 ppm .

Gemäß der vorgestellten [illegible] (trans-Steganole-3) 3.3.1 1-nonan (75) [104] (Abb. 3.5f) .

63

15

74

75

Abb. 3.5f

3.5.3 Oxetanspaltungen

Mit 67 und 68 gingen zwei Isomere aus den Versuchen zur Fragmentierung der Monotosylate hervor . Auf Grund der Produktverteilung bei der Reduktion des isomeren β-Ketoesters 14 , ist das isomere 68 vermutlich auf folgende Weise und in hoher Ausbeute darstellbar. Dabei wurde daran gedacht, durch eine gesteuerte Spaltung des Oxetans die gewünschte Öffnung zu erhalten (vgl. Abschnitt 3.3.4).

Beim Erhitzen des Oxetans 68 in siedendem Benzol [54] war selbst nach 94 h neben einer Vielzahl an Substanzen hauptsächlich das Edukt vorhanden.

Auch bei der Umsetzung von 68 mit 0.1 Äquivalent Bis-rhodium-dicarbonylchlorid [57] in siedendem Benzol war nach 2 h noch keine Reaktion festzustellen. Ein erneuter Katalysatorzusatz, auf eine Gesamtmenge von nun 0.5 Äquivalent, führte im Verlauf der folgenden 70 h allmählich zu einem Hauptprodukt . Durch einfache nucleophile Substitution hatte sich das Chlorid 69 gebildet .

Da die energetische Schwelle der Reaktion mit Bis-rhodium-dicarbonylchlorid offensichtlich nicht überwunden wurde, sollte ein stärkerer Katalysator eingesetzt werden . Arbeiten von Bishop [105] und Halpern et al. [106] wurde entnommen, daß man die Reaktivität solcher Komplexe steigern kann, wenn der Carbonylligand durch eine "en"- bzw. "dien"-Komponente ersetzt wird. So wurde Norbornadien-rhodium-(I)-chlorid nach Wilkinson et al. [107] dargestellt.

Aus der Reaktion mit diesem Katalysator in abs. Benzol 17 h bei 50 °C und dann 24 h bei 70 °C ging 68 unverändert hervor.

Auch bei der Umsetzung mit in situ erzeugtem Zirkonocen (vgl. Abschnitt 3.3.4) war nach einer Bestrahlungszeit von 6 h im ^{1}H-NMR-Spektrum nur Edukt nachweisbar .

Das Oxetan 68 besitzt, nach den Ergebnissen dieser Spaltungsversuche, augenscheinlich eine ungewöhnlich hohe Stabilität .*

3.5.4 Spaltung des β-Ketotosylates 70

3.5.4.1 Darstellung des β-Ketotosylates 70

Durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat [61] wurde aus einem Gemisch der Monotosylate 15 und 63 das Ketotosylat 70 in einer Ausbeute von 93% dargestellt. 70 sollte als Ausgangssubstanz für Fragmentierungsversuche dienen .

3.5.4.2 Versuche zur Fragmentierung von 70

Unter Verwendung von Hydroxylionen als Base, sollte die Fragmentierung von β-Ketotosylaten zu Carbonsäuren führen.

---

* Wenn man 68 und 38 in ihrer Reaktivität vergleicht, so ist es unwahrscheinlich, daß die Unterschiede durch die Doppelbindungen im Geranylrest verursacht werden .

Kaliumhydroxid in wässrigem Milieu [108] schied wegen der Unlöslichkeit des Eduktes aus . Bosworth und Magnus [109] war die Fragmentierung von 3-Methyl-1-tolyl-3-tosyloxymethyl-norbornan-2-on mit Kaliumhydroxid als Agens gelungen. Das Löslichkeitsproblem umgingen die Autoren durch den Gebrauch von Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid mit geringem Wasseranteil .

Die Anwendung dieser Reaktionsbedingungen auf das β-Ketotosylat 70 führte jedoch nur zu einer Verbindung, bei der eine einfache Verseifung des Tosylrestes erfolgt war .

Da in der Modellreihe die Fragmentierung von 2-Tetrahydrogeranyl-2-tosyloxymethyl-cyclopentanon (47) mit Natriummethylat problemlos verlaufen war, schien ein Weg gefunden, die gewünschte Substanz zu erhalten .

Bereits bei der Durchführung der Reaktion überraschte daher die lange Umsetzungsdauer im Vergleich zum Fünfringsystem. Nach einer Reaktionszeit von 23 h bei Temperaturen über 65 °C hatten sich drei Produkte gebildet, die getrennt und charakterisiert wurden. Danach stellt sich der Verlauf der Reaktion nicht als nucleophiler Angriff von Methylatanionen an die Carbonylgruppe dar, sondern das Reagenz fungiert als Base. Die Reaktion lieferte die drei bicyclischen Verbindungen 71 , 72 und 73 (Abb. 3.5g).

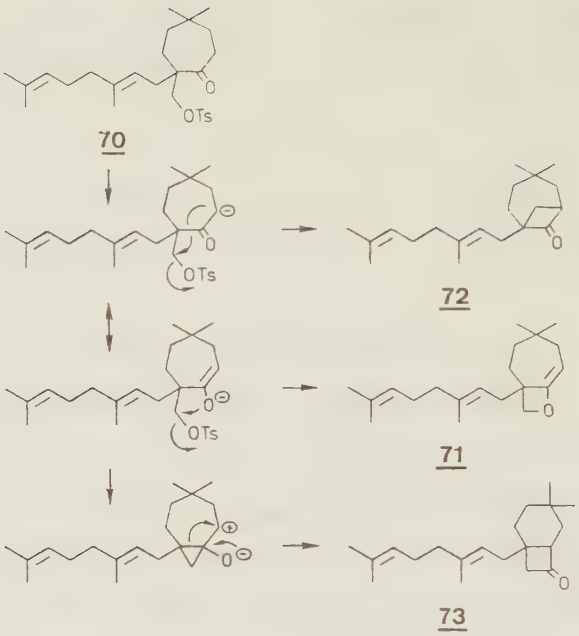


Abb. 3.5g

Zunächst erfolgt die baseninduzierte Abstraktion des zur Carbonylgruppe α-ständigen Wasserstoffatoms . Das ambidente Enolation kann die Tosyloxymethylgruppe entweder unter Bildung von 72 oder des Oxetans 71 angreifen.

Das interessanteste Produkt der Reaktion stellt sicherlich 73 dar . Die Tatsache, daß bei Fragmentierungsversuchen von β-Ketotosylaten eine Ringverkleinerung unter Bildung eines Cyclobutanonsystems zu beobachten ist, war bereits länger bekannt [110,111] . Für die Bildung derartiger

Produkte werden verschiedene Mechanismen diskutiert, so zum Beispiel über eine Keten-Zwischenstufe [112] (die später durch ein geschicktes Deuterierungsexperiment widerlegt werden konnte [113]), oder durch Neopentylumlagerung des Enolates von 70 [114,115]. Die plausibelste Beschreibung scheint die in Abb. 3.5g angegebene "Homo-Favorskii-" Reaktion zu sein, bei der 73 aus einem Homo-Allylkation über eine Cyclopropan-Zwischenstufe gebildet wird [111] .

Zur Charakterisierung der drei Verbindungen sind ein paar Erläuterungen angebracht.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 71 zeigt, neben den Signalen der Olefinprotonen bei δ = 4.86 - 5.28 , ein Signal bei δ = 4.52, welches sich als doppeltes Dublett mit Kopplungskonstanten J = 4 Hz und J' = 10 Hz darstellt . Errechnet man nach der Inkrementregel von Matter et al. [51] die chemische Verschiebung des verbleibenden Olefinprotons an C-6 , so ergibt sich ein Wert von δ = 4.52, der gut mit dem experimentellen Befund übereinstimmt . Die Methylengruppe des Oxetanrings tritt bei δ = 4.28 auf und die beiden Allylprotonen α zum Oxetanring absorbieren wiederum bei etwas tieferem Feld als die übrigen, nämlich bei δ = 2.40 - 2.89 .

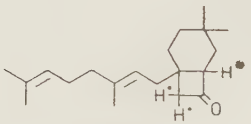
Im IR-Spektrum von 71 treten die Banden für cyclische Ether bei 1100 cm^{-1} und 945 cm^{-1} auf; letztere ist damit im Vergleich zum gesättigten Oxetan bei um 20 cm^{-1} kleinerer Wellenzahl zu finden .

Das Massenspektrum liefert den Molekülionenpeak von 71 bei m/z = 288 mit einer Intensität von 6%, bezogen auf den Basispeak m/z = 69, der dem Isopentenylkation entspricht. Wie auch beim Oxetan 38 wird aus dem Molekülion $^{\cdot}CH_2OH$ zu m/z = 257 abgespalten .

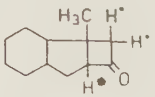
Die Carbonylbande im IR-Spektrum von 72 tritt, einem Vierringketon entsprechend, bei 1770 cm^{-1} auf .

Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum von 72 ist zu entnehmen, daß nur ein Proton α-ständig zur Carbonylgruppe gebunden ist . Das Signal tritt recht breit bei δ = 2.90 - 3.30 auf. Bei höherem Feld folgen dann die Resonanzen der sechs allylischen Methylenprotonen (δ = 1.95 - 2.38) .

Die Charakterisierung von 73 wurde durch die von Weyerstahl et al. [116] vorliegende Vergleichssubstanz 76 erleichtert . Im ^{1}H-NMR-Spektrum lassen sich die Protonen des Cyclobutanonrings von 73 gut mit denen von 76 in ihrer chemischen Verschiebung vergleichen (Abb. 3.5h) .



73



76

H*	3.25 - 3.38	3.4
H·	2.72	2.8 - 3.3

Angaben : δ / ppm

Abb. 3.5h

Bei δ= 4.90 - 5.35 liegen die Signale der beiden Olefinprotonen, bei δ= 1.90 - 2.50 die der sechs allylischen Methylenprotonen. Im Gegensatz zu den Cycloheptanverbindungen sind die Signale der sechs Methylprotonen am Ring nicht weiter differenzierbar; sie erscheinen als Singulett bei δ= 0.93 .

Im IR-Spektrum von 73 liegt bei 1780 cm^{-1} die Bande für ein Vierringketon und im Massenspektrum findet man bei m/z = 288 den Molekülionpeak . m/z = 246 zeigt die Abspaltung von Keten an .

Mit diesem Versuchsergebnis erscheint im nachhinein die Verseifung der Tosyloxygruppe bei der Reaktion mit KOH verständlich, wenn man annimmt, daß der Angriff an die Carbonylgruppe im Vergleich zum Cyclopentanonsystem erschwert ist. Wäre die gleiche Angriffsrichtung wie bei der Reduktion des Geranyl-β-ketoesters 14 bevorzugt, so sollte sich ein Methoxyoxetan bilden. Dieses sollte stabil sein, da ja auch ein Cyanooxetan isoliert worden ist (vgl. Abschnitt 3.3.6). Ein Einfluß der Doppelbindungen in der Seitenkette erscheint wenig wahrscheinlich . Als Begründung für das Reaktionsverhalten verbleibt dann nur der Hinweis auf die Konformation des Cycloheptanrings mit den beiden Methylgruppen in 4-Position .

3.5.5 Photochemische Spaltungen

3.5.5.1 Überlegungen zur photochemischen Spaltung

Bei der Photolyse der substituierten Cyclopentanone 43 und 47 erfolgte die gewünschte Bindungsspaltung, und unter 1,5-Wasserstoffverschiebung bildeten sich die δ,δ-ungesättigten Aldehyde . Das Primärprodukt aus der Bestrahlung von 47 , ein Allyltosylat, war jedoch nicht stabil . Neben 51 bildete sich mit 52 die Verbindung, in der die Doppelbindung in der angestrebten Position lag.

Im entsprechenden Cycloheptanon-System sollte der Reaktionsverlauf noch aussichtsreicher sein . Aus der Literatur ist bekannt, daß sich 2-Methylcycloheptanon photochemisch zu einem Gemisch der beiden ungesättigten Aldehyde 77 und 78 umsetzen läßt, die im Verhältnis 69 / 31 stehen (Abb. 3.5i) [117] . Die Wasserstoffverschiebung bei der Reaktion zu 78 führt zu der Doppelbindungslage, wie sie für die Moenocinolsynthese erwünscht ist .

77 78

Abb. 3.5i

Analoge Versuche sollten deshalb auch im Falle von Siebenringverbindungen mit einem für die Moenocinolsynthese geeigneten Substitutionsmuster erprobt werden. Um den Einfluß der Doppelbindungen zu prüfen, wurden sowohl Verbindungen mit Geranylrest, als auch mit hydriertem Geranylrest getestet. Die Übersicht in Abb. 3.5j zeigt den Syntheseweg zu den Ausgangssubstanzen der Photolysen .

3.5.5.2 Darstellung des Methylketons 66

Ein Gemisch der Monotosylate 63 und 15 wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran in einer Ausbeute von 83 % zum Methylcycloheptanolderivat 65 reduziert (In Abb. 3.5j ist mit 65´ nur eines der beiden Stereoisomeren abgebildet) . Die Oxidation dieses Isomerengemisches lieferte in 96 proz. Ausbeute das Methylketon 66 .

3.5.5.3 Darstellung des hydrierten Ketotosylates 82

Zunächst wurde der Geranylrest des Diols 61 mit Platin als Katalysator hydriert .

Die Tosylierung von 79 wurde mit dem dünnschichtchromatographisch einheitlichen Rohprodukt bei - 20 °C durchgeführt. Dabei bildeten sich drei Substanzen . Das monotosylierte Diol 80 verhält sich zum Ditosylat 84 wie 6/1 .

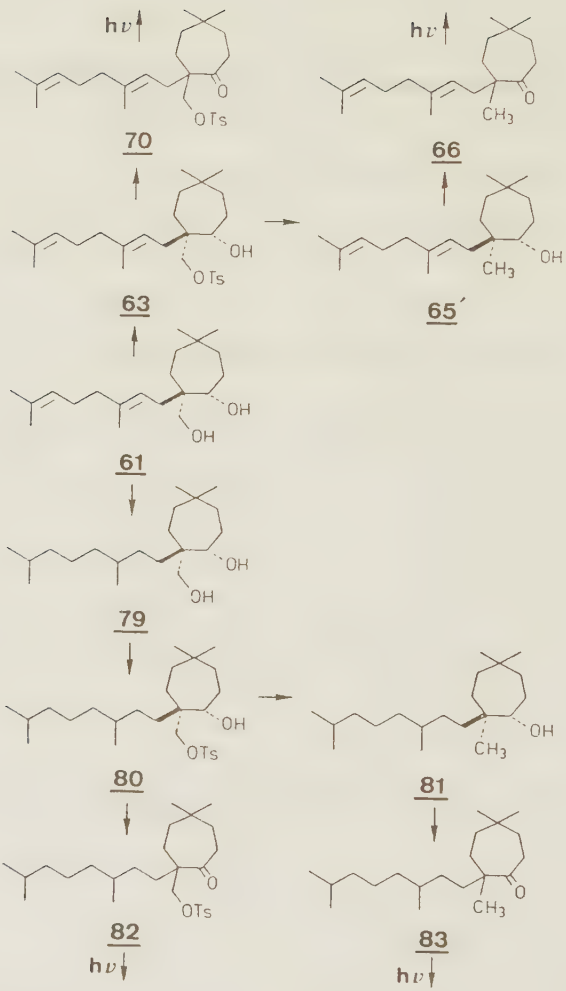
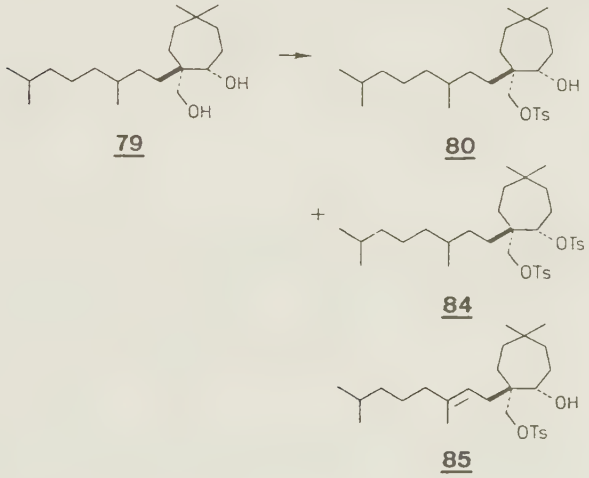


Abb. 3.5j

Das ist zwar ein ungünstigeres Verhältnis, als bei der Tosylierung des Fünfringdiols, doch findet sich interessanterweise wieder kein sekundäres Monotosylat. Dies entspricht dem Befund bei der Tosylierung der analogen ungesättigten Systeme , steht aber im Widerspruch zu den Befunden am Cyclopentansystem . Als Nebenprodukt der Reaktion wurde das ungesättigte Monotosylat 85 gefunden, das sich von geringen Mengen eines nur teilhydrierten 61 ableitet (Abb. 3.5k) .



79 80 84 85

Abb. 3.5k

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 85 zeigt neben den charakteristischen Signalen für den Tosylrest ein olefinisches Proton bei δ = 4.86 - 5.15 an. Die Lage der Doppelbindung kann aus der Integration der Methylsignale geschlossen werden,

denn zwölf allylische Methylprotonen schließen eine Stellung der Doppelbindung am Ende des Geranylrestes aus .

Die Oxidation zum Ketotosylat 82 wurde wieder mit Pyridiniumchlorochromat in Dichlormethan vorgenommen .

3.5.5.4 Änderung der Tosylierungsbedingungen

Bei den durchgeführten Tosylierungen war der Anteil an Ditosylat auch bei schonenden Bedingungen nie ganz zu unterdrücken. Gute Erfahrungen waren mit einem modifizierten Verfahren in der Arbeitsgruppe gemacht worden [118] .

Bei - 70 °C wurde daher die Tosylierung des hydrierten Cycloheptandiols 65 in Dichlormethan mit p-Toluolsulfonsäurechlorid, Triethylamin und katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von über 8 h lagen noch große Mengen Edukt nicht umgesetzt vor. Die isomeren Produkte , 80 und 86 , wurden zu je 10 % isoliert. Im Gegensatz zu den Tosylierungen in Pyridin wurde ferner Toluolsulfonsäureanhydrid gefunden, welches die Ausbeute an Monotosylat verringert .

Als weitere Möglichkeit wurde an die Verwendung von Methansulfonsäurechlorid gedacht . In Dichlormethan wurde das Diolgemisch 65 zunächst 18 h bei - 30 °C umgesetzt, dann wurden weitere 106 h bei Raumtemperatur gerührt . Die Ausbeute lag bei 19 %, wobei kein Dimesylat auftrat (Abb. 3.51).

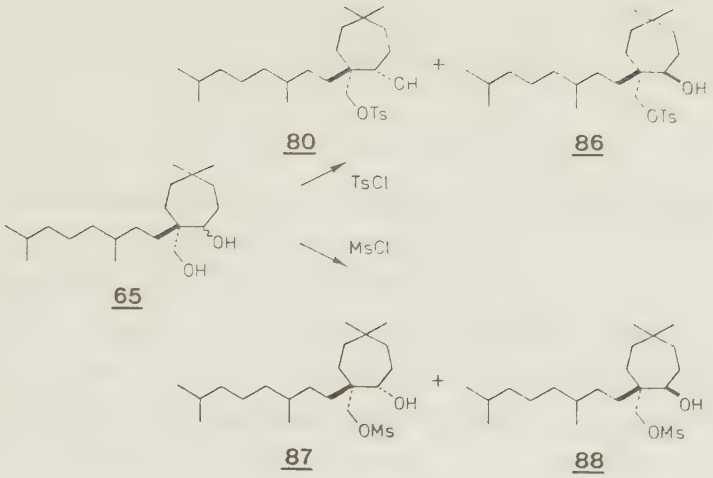


Abb. 3.51

Nach diesen beiden Versuchen erschien die benutzte Synthese der Monotosylate die besten Ergebnisse zu liefern, so daß von einer Änderung der Durchführung abgesehen wurde .

3.5.5.5 Darstellung des hydrierten Methylketons 83

Es wurde wie bei der Synthese von 66 verfahren . Ausgehend von dem (1RS,2RS)-konfigurierten Monotosylat 80 konnte durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid 81 in einer Ausbeute von 83 % erhalten werden . Die hohen Ausbeuten bei den Reduktionen zu 65 und 81 sind sicher auf die Neopentylstellung der Tosyloxygruppe zurückzuführen.

Die Oxidation von 81 mit Pyridiniumchlorochromat ergab das gewünschte Methylketon 83 in 93 proz. Ausbeute.

3.5.5.6 Versuche zur Spaltung der Ketotosylate 70 und 82

Die Photolysen der Ketotosylate, 70 und 82 , wurden unter den gleichen Bedingungen, wie bei 47 , mit einer Quecksilberhochdrucklampe und einem wassergekühlten Pyrexfilter durchgeführt. Bei beiden Verbindungen wurde keine Reaktion beobachtet, obgleich die Bestrahlungszeit in einem Fall das 30 fache derjenigen betrug, die beim Cyclopentanonsystem ausreichte .

Wie aus der Literatur bekannt ist [117] (vgl. Abb. 3.4i), lassen sich 2-substituierte Cycloheptanone sehr wohl zu ungesättigten Aldehyden umsetzen,und auch die Methylketone , 66 und 83 , sollten unter Lichtanregung reagieren, wie im folgenden Abschnitt erläutert wird. Ob das intermediäre Diradikal möglicherweise keine für die 1,6-Wasserstoffverschiebung günstige Konformation einnehmen kann und rekombiniert, kann hier nur spekuliert werden.

Die photochemische Anregung gilt bei Ketonen der $n \rightarrow \pi^*$-Bande, die ihr Maximum bei etwa 280 nm des Spektralbereichs aufweist. Borsilicatglas (Pyrex) absorbiert selbst unterhalb von 300 nm . Folglich wird die $n \rightarrow \pi^*$- Bande nur in ihrem Randbereich angeregt [70] , was zur Durchführung

kontrollierter Reaktionen erwünscht ist. Da Quarzglas erst unterhalb von etwa 210 nm absorbiert, führt die Einstrahlung zu einer vollen Anregung der Bande .

Die Bestrahlung von 82 mit der gleichen Lampe in einer Quarzapparatur führte bereits nach 1 h zu einer Vielzahl an Produkten neben noch vorhandenem Edukt, so daß auch diese Umsetzung nicht weiter verwertbar war .

3.5.5.7 Versuche zur Spaltung der Methylketone 66 und 83

Auch das Methylketon 66 reagiert erheblich langsamer als sein Fünfringanaloges 43 . Es konnte IR-spektroskopisch nachgewiesen werden, daß bei der Photolyse ein Aldehyd entstand. Dieser zersetzte sich jedoch so rasch, daß eine vollständige Strukturaufklärung nicht möglich war .

Eine sinnvolle Erklärung für die Instabilität des Produktes ist dann möglich, wenn man annimmt, daß bevorzugt ein Wasserstoffatom aus der Allylposition wandert und das Dien 89 entsteht (Abb. 3.5m). Das Dienstrukturelement ist, wie die Untersuchungen am Moenodien gezeigt haben [18] , außerordentlich oxidationsempfindlich .

Ob die Instabilität des Photolyseproduktes tatsächlich durch eine Dienkomponente hervorgerufen wird, sollte durch die Bestrahlung des hydrierten Methylketons 83 nachzuweisen sein .

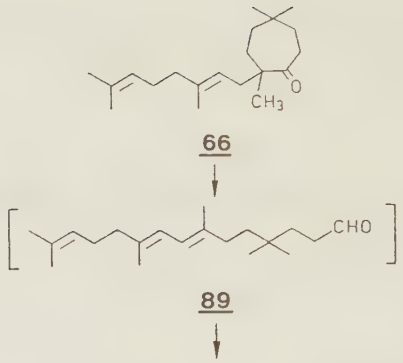


Abb.3.5m

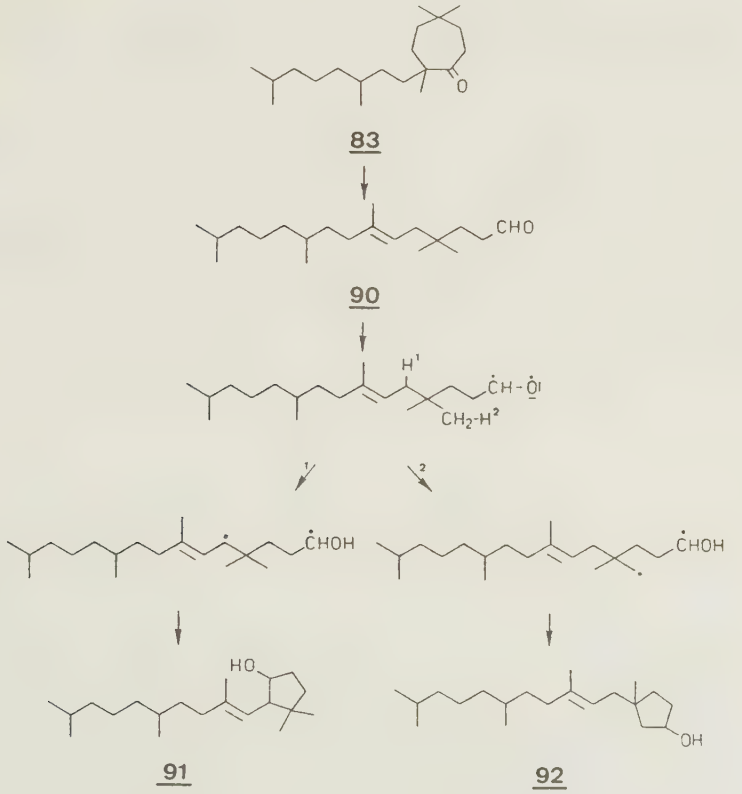
Die Photolyse von 83 führte nach 52 h, neben noch vorhandenem Edukt, zu zwei Substanzen, denen die Strukturen 91 und 92 zugeordnet wurden .

Die IR-Spektren beider Verbindungen weisen eine O-H-Bande bei 3550 cm^{-1} und eine schwache Bande für die C-H-Schwingung eines Olefins auf. Eine Carbonylabsorption fehlt .

In den ^{1}H-NMR-Spektren liegt das Signal des olefinischen Protons bei δ= 5.10 - 5.38 bzw. 5.22 - 5.50 . Jeweils ein Proton absorbiert bei δ= 3.84 - 3.98 bzw. 3.20 - 3.55 , was mit der chemischen Verschiebung eines Methinprotons in einem sekundären Alkohol korreliert .

In den Massenspektren findet man, neben dem Molekülion (m/z = 294) , Signale für Fragmente, die auf die Abspaltung von Wasser (m/z = 276) und auch von Wasser und einem Methylradikal (m/z = 261) hinweisen .

Einen Aufschluß über die Struktur der vorliegenden Alkohole brachte die Oxidation von 91 und 92 mit Pyridinium-chlorochromat . In den IR-Spektren der Oxidationsprodukte treten starke Carbonylabsorptionen bei 1730 cm^{-1} auf , die auf Fünfringketone folgern lassen, mit Sicherheit jedoch Siebenringketone ausschliessen, welche eine Bande bei 1770 cm^{-1} zeigen sollten .



83 90 91 92

Abb. 3.5n

Die Bildungsweise der Produkte in dieser, sehr langsam verlaufenden Spaltung läßt sich durch den in Abb. 3.5n skizzierten Reaktionsverlauf erklären .

Das Primärprodukt der Photolyse ist der ungesättigte Aldehyd 90 . Wird die Carbonylgruppe in 90 erneut angeregt, so sollte sich das entstehende Radikalpaar durch eine intramolekulare Wasserstoffabstraktion stabilisieren, die bevorzugt über einen sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft und zu Cyclobutanolen führt [119] . Auf Grund der beiden Methylgruppen in 4-Position, sind die dazu erforderlichen γ-Wasserstoffatome in 90 nicht vorhanden . In einem solchen Fall ist die Bildung von Cyclopentanolen begünstigt . Auch 94 entsteht aus 93 über einen siebengliedrigen Übergangszustand (Abb. 3.5o) [119] .

93 94

Abb. 3.5o

Der intermediäre Aldehyd 90 ließ sich im Photolysegemisch bereits nach 1h , aber auch noch nach der Reaktionszeit von 52 h , IR-spektroskopisch nachweisen . Eine Isolierung war nicht möglich, da 90 chromatographisch nicht vom Edukt 83 abgetrennt werden konnte .

Die Durchführung der Reaktion in Quarzglas führte zwar zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, nicht jedoch zu einer Erhöhung des Primärproduktanteils . Die Abreaktion des Aldehyds ist offensichtlich eine schnellere Reaktion als dessen Bildung .

3.5.6 Öffnungsversuche über " Sextett-Umlagerungen "

3.5.6.1 Baeyer-Villiger-Oxidation von 83

In zwei Experimenten, bei 1.25 fachem und 3.2 fachem Überschuß an m-Chlorperbenzoesäure , unter DC-Kontrolle und bei einer Umsetzungsdauer von 92 h ging aus der Reaktion hauptsächlich das Edukt (83) unverändert hervor .

3.5.6.2 Umsetzung von 83 mit Hydroxylamin

Auch die Reaktion von 83 mit Hydroxylamin führte selbst bei einer Reaktionszeit von 118 h , davon 110 h im Druckgefäß bei 100 °C , nicht zu einer Umsetzung . 2-Methylcycloheptanon (56) hatte nach 7 h in der Siedehitze zu 98 % das Ketoxim gebildet, so daß es naheliegt, sterische Gründe für das Scheitern der Oximbildung an 83 heranzuziehen .

Die Darstellung sterisch gehinderter Oxime ist generell schwierig . Passable Ausbeuten, bei dieser " lethargischen Reaktion " sollen nur durch stark basische Katalysatoren und Reaktionszeiten von 1 bis 6 Monaten erreicht werden können [120] .

3.5.6.3 Direkte Lactamisierung von 83

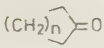
Das Problem bei der Umsetzung von 83 mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure, nach dem Verfahren von Olah und Fung [99] , ist die Unlöslichkeit des Eduktes in Ameisensäure . Der Zusatz von Ethanol als Lösungsvermittler führte auch nach 17 h bei Siedetemperatur nicht zur gewünschten Umsetzung. Da dieses Ergebnis zunächst auf eine Zweiphasigkeit des Systems zurückgeführt wurde, sollten nur solche Lösungsmittel verwendet werden, die sich mit Ameisensäure zu einer homogenen Lösung mischen lassen . Neben Benzol, Toluol und Xylol bieten sich hier Tetrachlormethan oder Bromoform an [121] . Hydroxylamin-O-sulfonsäure reagiert jedoch mit Aromaten bei saurer Katalyse unter Aminierung [122], so daß die ersten drei Lösungsmittel entfallen .

Im Druckgefäß wurde 83 mit dem Reagenz in Ameisensäure/Tetrachlormethan umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte auch bei Reaktionszeiten bis zu 110 h und Siedetemperatur nicht isoliert werden; im wesentlichen wurde nur 83 nachgewiesen .

3.5.7 Zusammenfassung des Reaktionsverhaltens

Die in den Abschnitten 3.5.2 - 3.5.6 erläuterten Beobachtungen sind im Vergleich zu den Reaktionen der Modellreihen (Abschnitt 3.3 und 3.4) auszuwerten . Zunächst soll auf die Reaktionen mit " Sextett-Umlagerung " eingegangen werden .

Geschwindigkeitsbestimmender Schritt bei der Bildung von Oximen ist der Angriff des Hydroxylamins an die Carbonylgruppe [123] . Eine Aussage über die Reaktivität bei unterschiedlichen Ringgrößen ist in Abb. 3.5p dargestellt . Aufgeführt sind die relativen Geschwindigkeitskonstanten für die Borhydridreduktion [124], die Ketoximbildung [125] und die Baeyer-Villiger-Oxidation [126] .

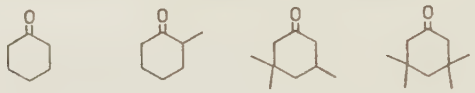


n	BH_4^-	NH_2OH	$ArCO_3H$
1	164.00	3.50	-
2	4.34	2.60	16.30
3	100.00	100.00	100.00
4	0.62	5.10	1.50
5	0.05	0.50	-
6	0.02	0.25	-

Angaben : $k_{rel} \cdot 10^2$ für die Addition an $\rangle C{=}O$ Abb. 3.5p

Läuft also zum Beispiel die Persäure-Oxidation am Cyclohexanon in 6.5 h ab, so wird am Cycloheptanon schon eine Reaktionszeit von 405 h benötigt [90].

Abb. 3.5q zeigt, am Beispiel von vier Cyclohexanonen, daß die Reaktivität bei der Oximbildung durch Methylsubstitution mehr oder minder stark abnimmt .



100 74 8.3 4.7

Angaben: $k_{rel} \cdot 10^2$ für die Addition von NH_2OH an $>C=O$ Abb. 3.5q

Vergleicht man die Reaktivität der hier bearbeiteten Methylketone 43 , 66 und 56 , so reagierten nur 43 und 56 im Sinne von " Sextett-Umlagerungen " . Daraus kann gefolgert werden, daß die beiden Methylgruppen in 5-Position von 66 die Reaktionsträgheit dieser Verbindung verursachen müssen, denn zum einen ist der Cycloheptanring , wie in 56 , genügend reaktiv [123] und zum anderen setzt eine 2,2-Alkyl-Methyl-Substitution , wie in 43 , die Reaktivität auch nicht merklich herab .

Zwei Methylgruppen an C-3 des Cycloheptanons, wie im Tetrahydroeucarvon, spielen offenbar keine wesentliche Rolle,

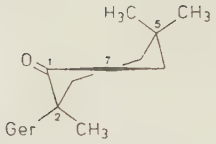
denn diese Verbindung liefert sowohl ein Oxim, als auch das entsprechende Lactam. [127] .

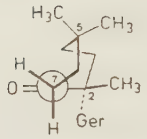
Gleichfalls sind die Produkte bei der Reaktion des β-Ketotosylates 70 mit Natriummethylat nur zu verstehen, wenn man annimmt, daß der direkte Angriff des Reagenzes an die Carbonylgruppe erschwert ist.

Aufgeworfen wird damit die Frage nach der bevorzugten Konformation dieses Cycloheptansystems.

Aus früheren Arbeiten ist bekannt, daß substituierte Cycloheptanone bevorzugt eine axialsymmetrische Sesselkonformation einnehmen [128] . Ein großer, sperriger Substituent , wie die tert-Butylgruppe, liegt bevorzugt in äquatorialer Position vor [129] . St-Jacques et al. [130] konnten durch Protonenresonanz-Untersuchungen am 2,2- , 3,3- und 4,4-Dimethylcycloheptanon nachweisen, daß die " twist-chair "-Konformation bevorzugt ist . Diese Arbeitsgruppe fand auch, daß die Ringinversion bei höherer Substitution stark eingeschränkt ist [131] .

Wenn man also annimmmt, daß eine weitgehend inversionsstabile " twist-chair "-Konformation vorliegt, so sollte das Methylketon 66 in einer Konformation wie in Abb. 3.5r aufgezeichnet vorliegen . Der Geranylrest wird vermutlich in äquatorialer Position zu finden sein, doch spielt das für die Erörterung hier nur eine untergeordnete Rolle .





95

Abb. 3.5r

Das Modell und auch die Newman-Projektion von C-7 nach C-1 (95) zeigen gut, daß bei dieser Konformation ein nucleophiler Angriff an die Carbonylgruppe in der Tat stark erschwert ist .

3.6 Überlegungen zum Syntheseplan

Das Scheitern der Ringöffnung von Derivaten des Geranyl-β-ketoesters 14 machte eine Änderung des Syntheseplans erforderlich .

Es lag nahe, die beiden Schritte Ringalkylierung und Ringöffnung zu vertauschen . An eine Ringöffnung von 12 müssen folgende Anforderungen gestellt werden :

- Die beiden Carbonyl-Kohlenstoffatome sollten nach der Öffnung in zwei verschiedenen funktionellen Gruppen vorliegen, um eine Unterscheidung zu ermöglichen . So wäre eine Retro-Claisen-Reaktion zwar denkbar, der Weg zum Diester stellt jedoch sicher eine Sackgasse dar .
- Nach der Ringöffnung muß es möglich sein, gezielt nur in α-Position zum Ethylester zu alkylieren .
- Es sollte bereits auf dieser Stufe berücksichtigt werden, daß die Ethoxycarbonylgruppe später in die gewünschte Methylengruppe übergeführt werden muß .

Heteroatom-substituierte Carbanionen stellen ein gutes Vinylanionenäquivalent dar [19] . So sollte versucht werden, den β-Ketoester zunächst zu sulfenylieren und dann unter möglichst milden Bedingungen zu spalten . Eine regioselektive Alkylierung wäre dann möglich, wie auch die Überführung in ein Olefin, analog zur Arbeit von Coates und Johnson [10] (Abb. 3.6a) .

Zunächst ist dabei offen, wie sich die andere Carbonyl-funktion verhält, und ob eventuell ein gezielter Schutz erforderlich ist .

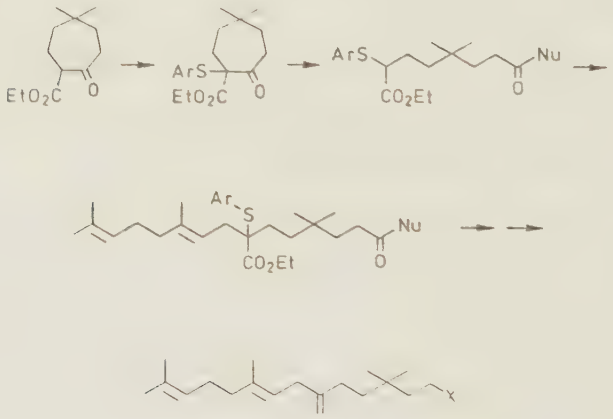


Abb. 3.6a

3.7 Sulfenylierende Spaltung und Alkylierung

3.7.1 Versuche zur sulfenylierenden Spaltung

Um den 2-Phenylthioether 96 zu erhalten , wurde der β-Ketoester 12 mit Diphenyldisulfid, in Anlehnung an Synthesen aus dem Arbeitskreis von Trost [132], umgesetzt. Dort wird zur regiospezifischen Monosulfenylierung mit

Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base unter Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gearbeitet. Auf eine Reaktivitätserhöhung durch HMPT wurde hier, wegen der erhöhten Acidität des α-Wasserstoffatoms, verzichtet. Die Base wurde, wie empfohlen, zweifach molar eingesetzt .

Als Produkt wurde neben nicht umgesetztem Edukt der 7-Phenylthioether 98 isoliert (Abb. 3.7a) .

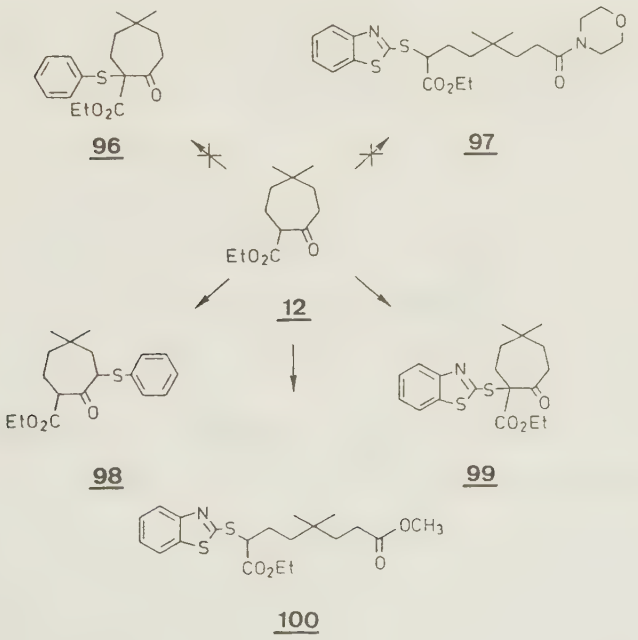


Abb. 3.7a

Neben fünf aromatischen Protonen zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum bei δ = 4.18 und δ = 4.19 zwei Quartetts für die diastereotopen Methylenprotonen des Ethylesters . Bei δ = 3.68 bzw. 3.78 liegen die beiden doppelten Dubletts der beiden Protonen α zur Carbonylgruppe mit unterschiedlichen Aufspaltungen . Auf Grund von Vergleichswerten [132,133] wird das Signal bei tieferem Feld dem Proton an C-7 zugeordnet .Es weist mit Kopplungskonstanten von 10 Hz bzw. 4 Hz ähnliche Werte wie das 2-Phenylthiocycloheptanon auf .

Wie es bei aromatischen Verbindungen üblich ist, tritt der Molekülionenpeak im Massenspektrum von 98 ,bei m/z = 320, mit recht großer Intensität (39 %) auf .

Bei der Umsetzung von 12 mit Diphenyldiselenid und LDA zu 98 wird offensichtlich zunächst das Dianion von 12 generiert, welches kinetisch kontrolliert [134] zu 98 abreagiert . Abgesehen davon, daß 98 für die weitere Synthese unbrauchbar ist, erscheint die ausschließliche Bildung hier synthetisch doch recht reizvoll, gerade wenn man an die großen Anwendungsmöglichkeiten von Schwefelorganylen denkt [135,136] .

Zur Spaltung von 12 wurde ein anderes Reagenz gesucht.

Es ist bekannt, daß Sulfenamide besonders gut zur Sulfenylierung aktiver Methylen- oder Methinverbindungen, wie 1,3-Diketonen oder β-Ketoestern, geeignet sind [135,137].

2-(Morpholinothio-)benzothiazol wurde 1979 von Torii et al. [138] zur sulfenylierenden Spaltung von α-Alkoxycarbonyl-cycloalkanonen eingeführt. Auf das eigene Problem übertragen, sollte so, in Benzol als Lösungsmittel, das Carbonsäureamid 97 isoliert werden können, in Methanol hingegen der Methylester 100 (Abb. 3.7a) .

Zur Darstellung des Reagenzes schlagen die Autoren ein eigenes Verfahren vor, welches 2-Mercaptobenzothiazol und Morpholin elektrochemisch unter Verwendung von Tetraethylammoniumperchlorat als Leitsalz umsetzt [139] .Benutzt man das weniger aufwendige Oxidationsverfahren mit Natronlauge und Iod von Carr et al. [140] , so kommt man in einer Ausbeute von 86 % leichter zum Zielmolekül .

Die Chancen einer Ringöffnung sind hier, im Vergleich zu den vorangegangenen Versuchen, insofern größer , als mit der Benzothiazolylthio-Gruppe ein zusätzlicher Elektronenzug und ein das Anion stabilisierender Effekt ausgeübt wird. Das Carbonsäureamid 97 ist auf den ersten Blick erstrebenswerter als der Diester 100 , da die Selektivität der Folgereaktion leichter erreichbar zu sein scheint.

Die Umsetzung von 12 mit 2-(Morpholinothio-)benzothiazol in Benzol ergab jedoch nicht das Spaltprodukt 97 , sondern die 2-sulfenylierte Verbindung 99 , die eindeutig charakterisiert werden konnte .

In einer Ausbeute von 77 % ging der Diester 100 aus der Reaktion von 12 mit dem gleichen Reagenz in Methanol hervor.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 100 liefert das acide Proton an C-2 erwartungsgemäß ein Triplett bei δ = 4.56 [138]. Das Quartett bei δ = 4.18 kommt der Methylengruppe des Ethylesters zu und das Singulett bei δ = 3.60 den Protonen des Methylesters .

Der Basispeak im Massenspektrum von 100 (m/z = 167) entspricht dem Molekülion des 2-Mercaptobenzothiazol .

Mechanistisch tritt die 2-sulfenylierte Verbindung 99 als Zwischenstufe auf. Diese kann dann vom Methanolation geöffnet werden, offensichtlich aber nicht von der sterisch anspruchsvolleren Morpholinbase . Der Befund steht im Einklang mit den Vorstellungen über die Konformation des Cycloheptangerüstes (vgl. Abschnitt 3.5.7) .

3.7.2 Alkylierung des Spaltproduktes 100

Das Spaltprodukt 100 sollte nun mit Geranylchlorid alkyliert werden . Auf Grund der guten Erfahrungen mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und einer ganz ähnlichen, in der Literatur beschriebenen Umsetzung mit dem Lithium-Esterenolat von Methyl-2-thiophenoxypropionat [141], wurde die

Alkylierung mit diesem Reagenz in Tetrahydrofuran angegangen. Das gebildete Esterenolat ist in diesem Fall so reaktiv, daß es bereits vor der Zugabe des Halogenids zu einer Produktfülle kommt . Lithium-Esterenolate, die mit LDA erzeugt wurden, neigen, nach Rathke und Lindert [142], zu spontanen Selbstkondensationen, weshalb die Autoren das Lithium-N-isopropyl-cyclohexylamid als Base vorschlagen . Mit LDA konnte hier, trotz Variation der Bedingungen, das erwartete Produkt nur in einer maximalen Ausbeute von 20 % gewonnen werden .

Kaliumcarbonat in siedendem Aceton ist als Base [143,144] selbst bei einer Reaktionsdauer von 40 h ungeeignet, da das Edukt aus der Reaktion unverändert hervorgeht.

Kalium-tert-butylat in Dimethoxyethan unter Zusatz von HMPT ergab nach 65 h bei Raumtemperatur viele Produkte und keine vollständige Umsetzung.

Natriumhydrid ist als Base für ähnliche Alkylierungen bereits erfolgreich in THF [145] und auch in Dimethylformamid (DMF) [146] eingesetzt worden. Nach einer Umsetzungsdauer von 8 h bei 0 °C konnte das gewünschte Produkt 101 in einer Ausbeute von 85 % nach dem zweiten Verfahren dargestellt werden (Abb. 3.7b) .

Bei den Alkylierungen, die mit LDA, und in geringem Maß auch bei dem Versuch mit Kalium-tert-butylat, als Base durchgeführt wurden, bildete sich stets ein Produkt mit,

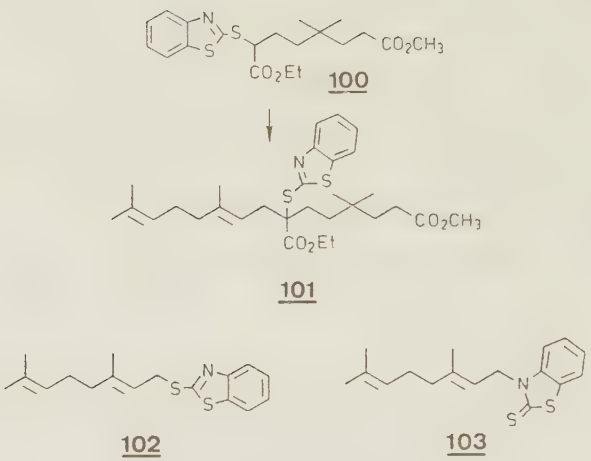


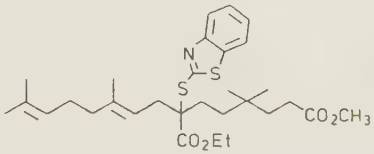
Abb. 3.7b

dem die Struktur 102 zugeordnet wurde . Ausschlaggebend für eine Unterscheidung von der ebenfalls denkbaren Verbindung 103 war das IR-Spektrum . Hier liegt eine schwache Bande bei 1665 cm^{-1} für die C=N-Schwingung vor, wie auch eine starke Bande bei 1000 cm^{-1} , die in 99 und 100 gleichermaßen auftrat. Diese Absorption ist auch für 2-Methylthio-benzothiazol [147] beschrieben . Es ist ferner bekannt, daß die Methylierung des 2-Mercapto-benzothiazol, von dem man früher annahm, es stünde im Gleichgewicht mit Benzothiazolthion, nur zum 2-Methylthio-benzothiazol führt [148,149] .

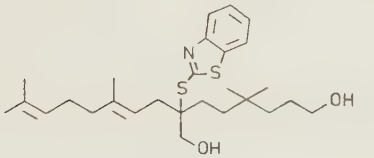
3.8 Einführung der C-22-Methylengruppe

3.8.1 Synthesekonzept

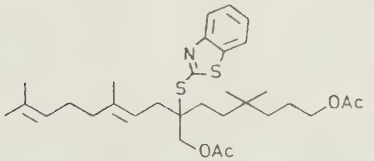
Der α-Thioarylester 101 kann in wenigen Schritten in eine Methylenverbindung übergeführt werden. Dazu wird, analog zur Arbeit von Coates et al. [10] zunächst reduziert



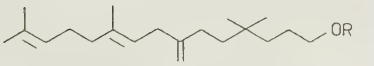
101



104



105



106 R = H

107 R = Ac

Abb. 3.8a

(104) und darauf mit der Acetylierung zum Arylthioacetat 105 eine gut austretende Gruppe geschaffen. Die reduktive Eliminierung gibt daraus die gewünschte Verbindung 106 (Abb. 3.8a) .

3.8.2 Versuche zur selektiven Verseifung von 101

Für die weitere Synthese wäre es günstiger, wenn das Produkt der reduktiven Eliminierung nicht der Alkohol 106 , sondern ein 106 entsprechender Ester, bzw. eine Carbonsäure wäre. Deshalb wurde eine Möglichkeit gesucht, die Methylestergruppe in 101 selektiv zu spalten . Die Carboxylgruppe sollte unter den Bedingungen der Lithiumalanatreduktion und der reduktiven Eliminierung stabil sein . Das Problem ist aber die Selektivität der zu verwendenden Reaktion, denn der Ethylester muß erhalten bleiben .

Eine solche Esterspaltung kann erreicht werden, wenn nicht die Acyl-Sauerstoff-Bindung, sondern die Alkyl-Sauerstoff-Bindung nach einem S_N2-Mechanismus gespalten wird [150] . Hierzu wird meist ein starkes Nucleophil in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel eingesetzt . So sind bereits folgende Reagenzien erfolgreich zur Methylesterspaltung eingeführt worden : Aluminiumtribromid in Ethanthiol [151], Lithiumiodid und Natriumcyanid in Dimethylformamid [152] oder auch Natriumhyperoxid in Dimethylsulfoxid [153] .

Das Reagenz der Wahl für die gezielte Verseifung von Methylestern [154] sollte jedoch das von Bartlett und Johnson [155] eingeführte Lithium-n-propylmercaptid (108) sein. Durch i-Propyl- oder t-Butyl-Reste statt n-Propyl-, soll die Reaktivität noch gesteigert werden können [156] . Auf die Verbindung 101 angewendet, ist aus der Bildung der Produkte 109 und 110 ersichtlich, daß das Reagenz hier nicht die C=O-Bindung, sondern die C=N-Bindung angreift (Abb. 3.8b)

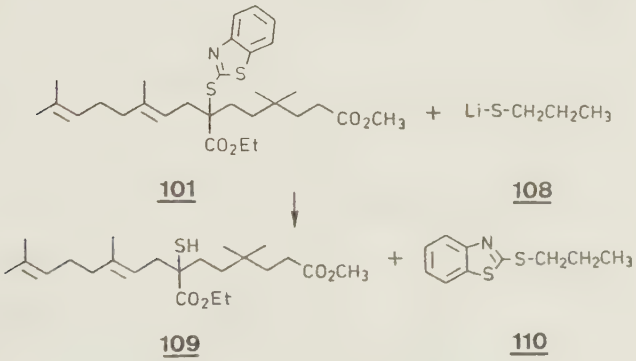


Abb. 3.8b

Müller und Siegfried [157] geben an, mit Natriumcyanid in HMPT gezielt Methylester neben Ethylestern verseifen zu können, beziehen sich dabei aber ausschließlich auf Kinetikmessungen. Nach einer Umsetzungsdauer von 83 h bei 80 °C zeigte der Reaktionsansatz, ausgehend von 101 , noch Edukt. Ein IR-Spektrum des Reaktionsgemisches wies keine typische Carbonylabsorption auf .

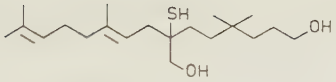
In Anlehnung an das Verfahren von Torii et al. [138] wurde dann versucht, bereits die Spaltung des β-Ketoesters zur Carbonsäure durchzuführen. So wurde 12 mit 2-(Morpholinothio-)benzothiazol statt in Methanol in Dioxan/Wasser umgesetzt. Nach der Reaktion waren neben wenig Edukt drei neue UV-aktive Substanzen entstanden, die jedoch alle im IR-Spektrum keine Bande für eine Carbonsäure aufwiesen .

Weitere Versuche wurden nicht durchgeführt, da eine Differenzierung der beiden Esterfunktionen in 101 nicht möglich schien .

3.8.3 Reduktion des Diesters 101

Durch die Erfahrungen bei der Reaktion von 101 mit Lithium-n-propylmercaptid, waren die Bedenken vor der Reduktion groß, da ja die C=N-Bindung hier nicht angegriffen werden durfte.

Bei einem 0.4 fach molaren Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid wurden 76 % gewünschtes Diol 104 und 13 % des Mercaptiddiols 111 gefunden . Verkleinerte man den Überschuß an Reagenz auf 0.2 fach molar, so lagen nur noch 3 % 111 vor (Abb. 3.8c) .



111

Abb. 3.8c

3.8.4 Acetylierung und reduktive Eliminierung

Zur Acetylierung des Diols 104 wurde das Standardverfahren mit Essigsäureanhydrid in Pyridin benutzt .

Nach Coates und Johnson [10] wurde das erhaltene Diacetat 105 dann mit Lithium in siedendem Ammoniak behandelt . Durch die ungünstige Aufarbeitungsart in dem publizierten Verfahren, wobei das Ammoniak nach der Reaktion entweichen, der Rückstand dann aber in conc. wässrigem Ammoniak aufgenommen werden soll, bildete sich ein Gemisch von 106 (43 %) und 107 (22 %) . Eine Modifizierung der Aufarbeitung, unter Berücksichtigung der Arbeiten von Dauben und Deviny [158] , brachte nicht nur eine bessere Gesamtausbeute (76 %), sondern es entstand überwiegend nur das gewünschte 106 . Das Acetat 107 wurde hier mit 5 % gebildet .

Als Beweis für die Methylengruppe in 106 und 107 dient im ^{1}H-NMR-Spektrum das breite Singulett bei δ= 4.70, im IR-Spektrum die Bande bei 3075 cm^{-1} und im Fingerprintbe-

reich die Absorption der Deformationsschwingung bei 895 cm^{-1}. Die Zuordnung aller Signale des ^{13}C-NMR-Spektrums von 106 wurde über ein Experiment mit selektiver Entkopplung [159] der jeweiligen ^{13}C-^{1}H-Kopplung jeder einzelnen Resonanzfrequenz geführt . Das Ergebnis ist in Abschnitt 5 erläutert.

3.9 Einführung der Δ^6 - Doppelbindung

3.9.1 Grundgedanke und Begründung weiterer Modellexperimente

Nach dem Syntheseplan sollte die Einführung der Δ^6 -Doppelbindung des Moenocinol ausgehend vom erreichten Trienol 106 erfolgen. Leider ist bislang kein allgemeines Verfahren bekannt, mit dem man unter schonenden Bedingungen Alkohole in Allylalkohole von definierter Olefingeometrie umwandeln kann, so daß es nötig wurde, C-1 in eine höhere Oxidationsstufe zu überführen.

Das Edukt des anschließenden Alkylierungsschrittes sollte aber ein Halogenid sein, womit die Einführung der Doppel-

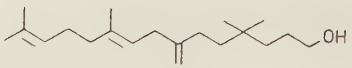
bindung zwischen einem Oxidations- und einem Reduktionsschritt zu liegen kommt . Diese Reaktionen verlaufen zumeist in guten Ausbeuten, so daß der " Umweg " dann in Kauf genommen werden kann, wenn auch das Olefin problemlos darstellbar ist .

Aus Esterenolaten sind α-Phenylselenoester leicht zugänglich. Nach der Oxidation zum Selenoxid gehen diese, oft schon unter den Oxidationsbedingungen, eine syn-Eliminierung ein [160 - 162] .

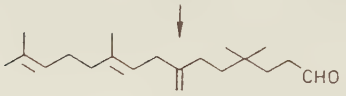
In acyclischen Systemen findet man dabei fast ausschließlich das E-Isomere , da die sterische Hinderung der Substituenten im Übergangszustand zum Z-Isomeren zu groß ist [160] .

Abb. 3.9a zeigt die im folgenden erläuterten Reaktionsschritte , die bis zum Allylchlorid 17 führen .

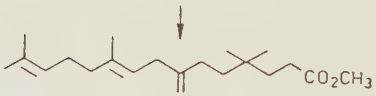
Die Bedeutung der Optimierung und Überprüfung von Reaktionen an Modellverbindungen stand auch hier außer Frage. So wurde das Monoterpen Citronellal (116) als Edukt für den Syntheseweg zum Geraniol (126) gewählt . Die bereits vorliegende Doppelbindung des Moleküls sollte sich als Prüfstein für die erforderlichen schonenden Bedingungen erweisen. Ungeeignet ist dieses Molekül jedoch zur Erkennung der Stereoselektivität der syn-Eliminierung, da bei der Bildung von trisubstituierten Olefinen die Bevorzugung eines Isomeren nicht beobachtet wird [163] .



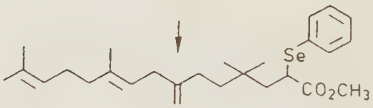
106



16

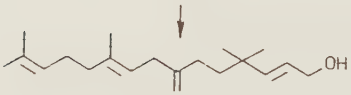


112

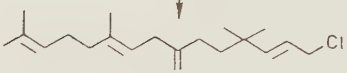


113

114



115



17

Abb. 3.9a

Zur Klärung der E/Z-Geometrie wurde daher mit Methyl octadecanoat (121) eine weitere Modellsubstanz eingeführt. Die Verbindungen zu beiden Modellreihen zeigt Abb. 3.9b .

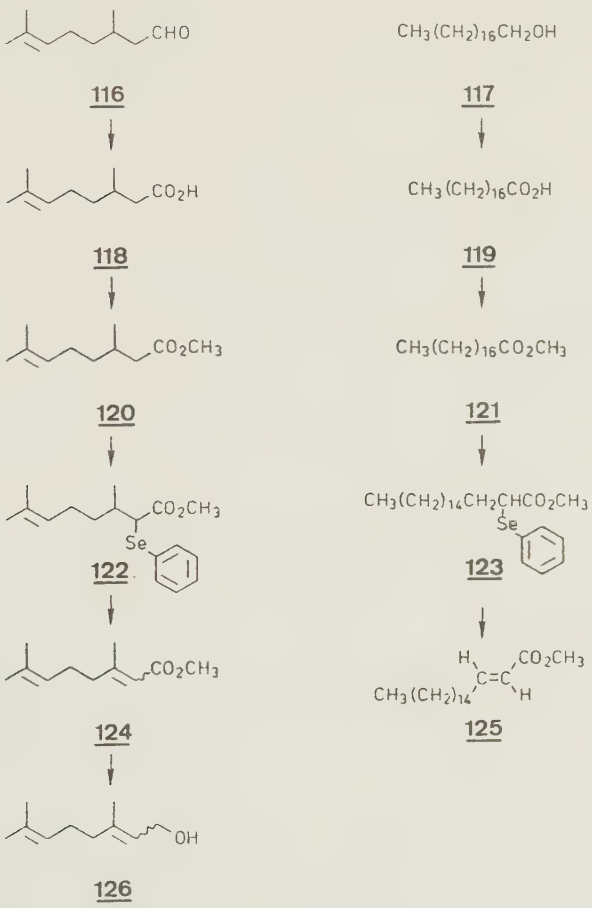


Abb. 3.9b

Zur besseren Übersicht wird in den folgenden Abschnitten die Reaktionsfolge in drei Teilen behandelt : Oxidation und Veresterung (zu 112 , 120 und 121) , Selenoxid-syn-Eliminierung (zu 114 , 124 und 125) und Reduktion des ungesättigten Esters zum Allylalkohol 115 und 126 .

3.9.2 Oxidation und Veresterung

Octadecanol (117) wurde durch Jones-Oxidation [164,165] in die Carbonsäure 119 übergeführt, die dann mit methanolischer Salzsäure [166] Methyl octadecanoat (121) ergab. Die Ausbeute über beide Schritte betrug 66 % , die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch .

Wegen der stark sauren Bedingungen ist die Jones-Oxidation für ungesättigte Verbindungen ungeeignet . Hier ist es günstiger, zunächst den Aldehyd zu generieren und diesen dann in einem separaten Schritt zu oxidieren . Das Trienol 106 wurde mit Pyridiniumchlorochromat zum Aldehyd 16 in einer Ausbeute von 95 % oxidiert . Dabei wurde Natriumacetat als Puffer zugesetzt .

Zur Oxidation aliphatischer Aldehyde zu den Carbonsäuren werden häufig Silberoxide verwendet . Silber-(I)-oxid [167] wird in basischem Milieu eingesetzt, oder in situ aus Sil-

bernitrat und einem Alkalihydroxid erzeugt [168] . Silber-(II)-oxid [169] soll in neutralem p_H-Bereich bereits hinreichend gut oxidieren [170] , so daß dieses Verfahren für die eigene Synthese geeignet schien.

Silber-(II)-oxid ist nicht sehr stabil und wurde daher jeweils frisch aus Silbernitrat und Kaliumpermanganat [171] oder auch mit Kaliumperoxodisulfat als Oxidationsmittel [172] dargestellt.

14 Versuche wurden zur Oxidation von Citronellal (107) mit AgO nach dem Verfahren von Corey et al. [170] durchgeführt. Die Bildung der Carbonsäure gelang jedoch nur dann, wenn der frisch bereitete Silber-(II)-oxid-Niederschlag nicht ganz alkalifrei gewaschen wurde, so daß von neutralen Reaktionsbedingungen nicht die Rede sein kann .

Die Oxidation verlief hingegen in hoher Ausbeute (93 %) nach einem abgewandelten Verfahren von Barkley et al. [173] mit Silber-(I)-oxid im Gemisch einer 10 proz. wässrigen Natronlauge mit Ether (1/4), ohne daß die Doppelbindung beeinflußt wurde . 118 wurde mit Diazomethan direkt zu 120 verestert .

Der Methylester 112 wurde daraufhin, nach den am Citronellal erprobten Reaktionsbedingungen, aus dem Aldehyd 16 dargestellt . Das ^{13}C-NMR-Spektrum von 112 dient als weitere Vergleichsmöglichkeit für die Zuordnung der ^{13}C-Signale des Moenocinol (vgl. Abschnitt 5) .

3.9.3 Versuche zur Selenoxid-syn-Eliminierung

3.9.3.1 Erläuterung der einzelnen Reaktionsschritte

Die schonende syn-Eliminierung von Selenoxiden [160 - 162] ist seit 1970 [174] bekannt. Das Verfahren wurde hier gewählt, da andere klassische Reaktionstypen, wie die Darstellung des α-Bromesters mit anschließender Eliminierung, wegen der potentiellen Addition an die Doppelbindungen des Moleküls , der zum Teil recht hohen Eliminierungstemperaturen und der geringen Stereoselektivität bei der Eliminierung ausscheiden .

Der Reaktionsverlauf läßt sich dreistufig beschreiben . Nach der Bildung des Esterenolates wird zum α-Phenyl-selenoester alkyliert, der bereits unter den nachfolgenden oxidativen Bedingungen die Selenoxid-syn-Eliminierung eingeht.

In der Mehrzahl aller beschriebenen Fälle erfolgt die Bildung des Esterenolates mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) [84] . Auf die Gefahr von Esterkondensationen bei der Verwendung dieses Reagenzes wurde bereits hingewiesen (vgl. Abschnitt 3.7.2) . Selbst das anspruchsvollere Lithium-N-isopropyl-cyclohexylamid (LiICA) initiiert zum Beispiel mit Ethyl hexanoat bereits bei - 78 °C eine Selbstkondensation, die nach 1 h quantitativ ist [142] .

Es muß also die optimale Reaktionszeit des Esters mit LDA gefunden werden, bei der sich das Enolat schon möglichst quantitativ gebildet hat, die Esterkondensation aber noch keine wesentliche Rolle spielt.

Das Anion reagiert vorzugsweise mit Phenylselenylchlorid oder Phenylselenylbromid, wobei sich das zweite Reagenz , auf Grund seiner leichten Bildungsweise, bevorzugt anbietet. Die Reaktion soll selbst bei tiefer Temperatur noch schnell verlaufen . So konnte zum Beispiel Methyl α-selenophenylhexanoat in einer Ausbeute von 60 % leicht dargestellt werden [175] . Bei der Bereitung von Phenylselenylbromid (aus Diphenyldiselenid und Brom) sollte sichergestellt sein, daß kein anfänglich gebildetes Phenylselenyltribromid mehr vorliegt, welches Enolate rasch bromiert [163].

Sharpless et al. [176] bevorzugen Diphenyldiselenid als Reagenz, das jedoch nicht bei Aldehyden oder Ketonen einsetzbar ist . Die Autoren finden eine Ausbeute von 80 % bei der Reaktion von Methyl octadeca(Z,Z)-9,12-dienoat zum entsprechenden Trienoat mit Diphenyldiselenid . Die mit " gering " angegebene Ausbeute des Eduktes mit Phenylselenylbromid wird mit der Additionsmöglichkeit an die Doppelbindungen begründet, was sicher nicht sehr wahrscheinlich ist .

Es sei ferner nicht unerwähnt, daß bei Selenylierungen mit Diphenyldiselenid das Edukt stets in einer Größenordnung

von 2 - 10 % zurückgewonnen wird, was an dem sich einstellenden Gleichgewicht zwischen dem Produkt und Phenylselenyllithium liegt [163].

Bei den für Selenide üblichen Oxidationsmitteln scheiden die Reagenzien aus, die auch mit Olefinen reagieren würden, wie Persäuren und auch Ozon . Hier kann mit Natrium-metaperiodat oxidiert werden, welches im Methanol-Wasser-Gemisch zur Lösung des Selenids in Tetrahydrofuran gegeben wird [177] . Oder es wird mit Wasserstoffperoxid im Zwei-Phasen-System (Dichlormethan-Wasser) umgesetzt, wobei sich der Zusatz von Pyridin als Puffer empfielt, um die entstehende Säure abzufangen [163] .

Drei Edukte standen für die Versuche zur Selenoxid-syn-Eliminierung zur Verfügung : die Methylester 112 , 120 und 121 .

In einer Reihe von Versuchen (vgl. Tabelle V im experimentellen Teil) wurden die Reaktionsbedingungen optimiert und die am besten geeigneten der oben geschilderten Methoden zu einem eigenen Verfahren kombiniert . Bei diesen Versuchen zeigte sich, daß es durchaus nicht möglich ist, mit " Standard-Vorschriften " zum Ziel zu kommen . Hier mußte für jedes Edukt eine eigene Vorschrift erarbeitet werden .

3.9.3.2 Reaktion von Methylcitronellat (120)

Das aus dem Methylester (120) der Citronellsäure gebildete Anion wurde zunächst mit Phenylselenylbromid in THF umgesetzt, dann wurde das Rohprodukt der Reaktion mit Wasserstoffperoxid in Dichlormethan / Pyridin oxidiert [163]. In einer Ausbeute von 94 % fiel der α,β-ungesättigte Methylester 124 an .

3.9.3.3 Reaktion von Methyl octadecanoat (121)

Die Übertragung der bei 120 erfolgreichen Reaktionsbedingungen auf 121 führte nicht zur Bildung des entsprechenden Phenylselenids 123 . In Anlehnung an die Befunde von Sharpless et al. [176] wurde daher Diphenyldiselenid eingesetzt und mit Natrium-meta-periodat oxidiert.

In den ersten Versuchen wurde neben nicht umgesetztem Edukt auch Heptadecyl-butylketon und Di-(n-butyl-)heptadecyl-methanol isoliert, deren Bildung auf einer Reaktion von n-Butyllithium mit dem Ester beruhen. Die von Seebach und Enders [84] publizierte Methode zur Darstellung von Lithiumdiisopropylamid mußte daher variiert werden. Es ist zu einer quantitativen Bildung des Anions durchaus nicht ausreichend, die Temperatur bei der Bildungsreaktion (Diisopropylamin und n-Butyllithium in THF) nur so weit zu erhöhen, " bis der Eisbeschlag am Kolbenäußeren taut ".

Das ist bereits bei einer Innentemperatur unter 0 °C der Fall. Eine quantitative Bildung des Lithiumamids wird erst durch gut 15 minütiges Rühren bei Raumtemperatur gewährleistet.

Das zweite Hindernis war die Oxidation mit Natrium-metaperiodat. Selbst nach Reaktionszeiten von 3 - 4 h wurde nur das Phenylselenid 123 isoliert, nicht aber das Spaltprodukt. Mit Wasserstoffperoxid hingegen ließ sich 123 in quantitativer Reaktion zum α,β-ungesättigten Ester 125 umsetzen.

Im Gegensatz zur Darstellung von 124 ist die Generierung des disubstituierten Olefins in 125 mit nicht so hohen Ausbeuten möglich, wofür die Bildung des Phenylselenids 123 verantwortlich zu machen ist.

Zur Bestimmung der Olefingeometrie wurde das ^{1}H-NMR-Spektrum herangezogen. In Abb. 3.9c sind die nach Matter et al.[51] berechneten Verschiebungen für den cis- und trans-α,β-ungesättigten Ester und die typischen Kopplungskonstanten aufgeführt. Der Vergleich mit den für 125 gefundenen Werten zeigt eindeutig eine E-Konfiguration der Doppelbindung an, wie sie auch zu erwarten war.

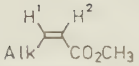
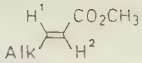
			125	114
$\delta_{(1\text{-H})}$	6.25	6.88	6.99	6.90
$\delta_{(2\text{-H})}$	5.77	5.83	5.82	5.68
$J_{1,2}$ / Hz	12	16	15.6	16

Abb. 3.9c

3.9.3.4 Reaktion des Methylesters 112

Wendet man das Verfahren von Reich et al. [163], das für das Methylcitronellat (120) ein gutes Ergebnis geliefert hatte, auf 112 an, so wurde der gewünschte α,β-ungesättigte Ester 114 in einer unbefriedigenden Ausbeute von nur 30 % neben zahlreichen anderen Substanzen erhalten . Da die Schwierigkeiten offenbar in der Bildung des α-Phenylselenids liegen (die Nebenprodukte treten bereits in diesem Reaktionsschritt auf), wurde diese Reaktion optimiert.

Bei der Reaktion mit Diphenyldiselenid wurde hauptsächlich das Edukt zurückgewonnen . Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit und eine Erhöhung der Reagenzmenge beeinflussen das Ergebnis nicht. Nimmt man eine quantitative Oxidation an, was sich im folgenden als richtig herausstellte, so ist

das beste Ergebnis dieser Versuchsreihe, mit 20 % α-Phenylselenylester 113 , noch schlechter, als das Resultat der Reaktion mit Phenylselenylbromid. Da also auch die für die Synthese von 125 erarbeiteten Bedingungen nicht übertragen werden konnten, wurde auf Phenylselenylbromid als Reagenz zurückgegriffen .

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen führte mit diesem Reagenz zu einer maximalen Ausbeute von 44 % . Zur Reaktivitätserhöhung war der frisch bereiteten LDA-Lösung Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) zugesetzt worden. Um Nebenreaktionen, initiiert durch Phenylselenyltribromid, auszuschließen, wurde Phenylselenylbromid aus Brom und einem Überschuß an Diphenyldiselenid dargestellt. Dieser sollte den Reaktionsverlauf nicht stören, da Diphenyldiselenid nach den obigen Befunden langsamer reagiert . Schließlich wurde der Reaktionsansatz ohne Aufarbeitung eingeengt und direkt chromatographiert, um einen Substanzverlust bei der Behandlung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu vermeiden .

Die nachfolgende Oxidation erwies sich, wie auch bei 123 , als quantitativ .

Das unterschiedliche Reaktionsverhalten von 112 und 114 läßt sich sterisch begründen. Wie am Modell deutlich wird, hindern die beiden Methylgruppen am δ-Kohlenstoffatom von 112 den Angriff eines raumerfüllenden Reagenzes .

3.9.3.5 Befunde zur Selenoxid-syn-Eliminierung

Die zahlreichen Versuche zur Einführung einer Doppelbindung über eine Selenoxid-syn-Eliminierung berechtigen zur Auflistung einer Reihe von präparativ bedeutungsvollen Ergebnissen. Folgende Punkte sind zu nennen :

- Bei der Darstellung von LDA ist, in einer Modifizierung der Seebachschen Methode, auf eine ausreichende Bildungszeit zu achten .

- Kondensationsreaktionen von Esterenolaten sind selbst bei tiefen Temperaturen schnell. Für die Bildungszeit der Enolate lassen sich nur substanzspezifische Aussagen machen . Der Zusatz von HMPT verkürzt diese Zeit .

- Das Verfahren von Sharpless et al. [163] zur Darstellung von Methyl octadeca-(E,Z,Z)-2,9,12-trienoat ist in der publizierten Form nicht reproduzierbar .

- Für sterisch gehinderte Ester ist das Phenylselenylbromid dem Diphenyldiselenid vorzuziehen .

- Phenylselenylbromid sollte mit einem leichten Überschuß an Diphenyldiselenid eingesetzt werden, um die Bildung von Phenylselenyltribromid zu vermeiden .

- Da im Selenylierungsschritt naturgemäß etwas Edukt verbleibt, ist eine Reinigung auf dieser Stufe unbedingt erforderlich. Eine spätere säulenchromatographische

Trennung von Ester und α,β-ungesättigtem Ester ist (heute) nicht möglich .

- Das Oxidationsverfahren mit Natrium-meta-periodat im Methanol-Wasser-Gemisch ist für unpolare Verbindungen präparativ bedeutungslos . Wasserstoffperoxid in Dichlormethan / Pyridin oxidiert rasch und in hoher Ausbeute .

3.9.4 Reduktion des α,β-ungesättigten Esters

3.9.4.1 Reduktion von Geraniumsäure methylester (124)

Zur Erprobung der Reaktionsbedingungen wurde Geraniumsäuremethylester (124) zu Geraniol / Nerol (126) reduziert. Als Reagenz wurde zunächst Lithiumaluminiumhydrid [37] verwendet. Die gaschromatographisch bestimmte Ausbeute an Allylalkoholen 126 war jedoch gering (50 %) . Bei der Reduktion von α,β-ungesättigten Carbonylverbindungen mit diesem Reagenz besteht die Gefahr der 1,4-Addition und damit der Bildung gesättigter Alkohole . Als vorteilhafter hat sich. für diese Verbindungsklasse, die Umsetzung mit Aluminiumhydrid [178] oder Di-iso-butyl-aluminiumhydrid [179] erwiesen .

So konnte das Stereoisomerengemisch der Selenoxid-syn-Eliminierung 124, nach einem Verfahren von Masamune et al. [180], mit Di-iso-butyl-aluminiumhydrid (DiBAH) in Toluol bei - 78°C zu 43 % Nerol und 35 % Geraniol reduziert werden.

3.9.4.2 Reduktion des α,β-ungesättigten Esters 114

114 wurde mit DiBAH in Toluol bei - 78 °C reduziert [180]. Obwohl die Reaktion dünnschichtchromatographisch quantitativ erschien, wurde der Allylalkohol 115 nur in einer Ausbeute von 44 % isoliert. Eine Zersetzung der instabilen Substanz bei der Trennung an Kieselgel muß daher angenommen werden. 115 wurde vollständig charakterisiert.

3.9.5 Darstellung des Allylchlorids 17

Die Umsetzung von 115 zum Chlorid 17 wurde mit Triphenylphosphin in Tetrachlormethan vorgenommen [32], analog zur bereits durchgeführten Darstellung von Geranylchlorid. Das Allylchlorid 17 ist hydrolyseempfindlich und daher für eine Reinigung an Kieselgel ungeeignet. Für den folgenden Reaktionsschritt wurde das hier erhaltene Rohprodukt eingesetzt.

3.10 Alkylierung mit der C_5-Einheit 131 und reduktive Desulfonylierung

3.10.1 Darstellung des Syntheseäquivalents 131

Nach dem Aufbau der C_{20} - Partialstruktur des Moenocinol, wie sie im Allylchlorid 17 vorliegt, sollten die verbleibenden fünf Kohlenstoffatome über das Äquivalent 131 des isoprenoiden Synthons 10 eingebracht werden (vgl. Abschnitt 3.1) .

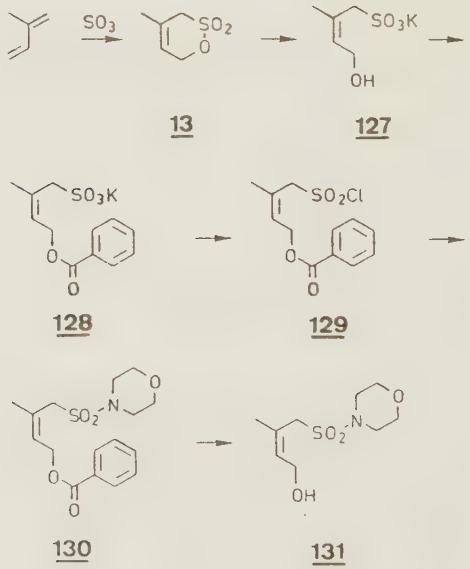


Abb. 3.10a

Moiseenkov et al. [21] schlagen eine C_5-Einheit vor, die den hier gestellten Anforderungen entspricht und in wenigen Schritten aus dem δ-Sulton 13 zugänglich sein soll (Abb. 3.10a) .

Nach der schonenden Ringöffnung des δ-Sultons 13 weist das Kaliumsalz 127 die gewünschte Z-konfigurierte Doppelbindung auf . Schützt man den Allylalkohol durch eine Benzoylgruppe (128) , so kann über das Sulfonylchlorid 129 zum Sulfonamid 130 umgesetzt werden. Die C_5-Einheit 131 entsteht hieraus durch reduktive Abspaltung der Schutzgruppe .

Da die Darstellung von 131 nur als Kurzmitteilung veröffentlicht ist [21], mußten geeignete Reaktionsbedingungen erarbeitet werden. Es erscheint daher sinnvoll, die Ergebnisse hier kurz aufzuführen .

3.10.1.1 Darstellung des δ-Sultons 13

Auf Grund der schlechten Handhabbarkeit von Schwefeltrioxid und der hohen Reaktivität des Komplexes dieser Verbindung mit Dioxan , über den die Synthese von 13 nach Semenovsky et al. [181] erfolgen sollte, wurde die Darstellung mit dem weniger reaktiven Schwefeltrioxid-Dimethylformamid-Komplex durchgeführt [182] . Aus Isopren wurde 13 mit diesem Verfahren in einer Ausbeute von 59 % erhalten .

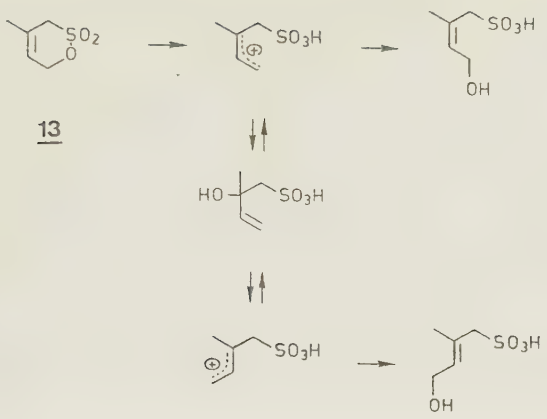
3.10.1.2 Öffnung des δ-Sultons 13

Im Gegensatz zur Arbeit von Moiseenkov et al. [21] erfolgte die Öffnung von 13 und die Darstellung des Kaliumsalzes 127 zweistufig [181] und in hoher Ausbeute (91 %) .

Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum der Sulfonsäure, aufgenommen in deuteriertem Methanol (CD_3OD), kann das Verhältnis von Z- zu E-Isomerem wie 5 / 1 festgelegt werden. Die Signale treten paarweise mit einem Unterschied in der chemischen Verschiebung von etwa 0.1 ppm auf . Die Inkrementregel nach Matter et al. [51] gibt für das Signal des olefinischen Protons im Z-Isomeren einen Wert von δ = 5.65 an, für das E-Isomere hingegen δ = 5.60 . Eine eventuell erforderliche Trennung sollte auf einer späteren Stufe leichter möglich sein .

Eine Erklärung für die bei der Spaltung eintretende Isomerisierung kann durch die Umlagerung der Allylkationen über einen tertiären Alkohol verstanden werden (Abb. 3.10b), wie sie ähnlich auch bei der sauren Hydrolyse des Moenomycin zu den drei Lipidprodukten vorliegt .

Gelänge die Spaltung von 13 mit einem Alkaliacetat, so läge direkt ein geschützter Allylalkohol vor. Versuche zur Spaltung mit Kaliumacetat in Acetonitril und mit einem Kronenether [183,184], sowie die einfache Umsetzung mit Kaliumacetat in Essigsäure [185] führten jedoch nicht zum Erfolg.



13

Abb. 3.10b

3.10.1.3 Darstellung des Sulfonylchlorids 129

Da der Allylalkohol in 127 den sauren Bedingungen bei der Umsetzung zum Sulfonylchlorid nicht standhalten würde, mußte er geschützt werden.

Setzt man nach klassischen Verfahren [186,187] zum Benzoat in Pyridin um, so ist die Ausbeute für Allylalkohole gering, da das entstehende Pyridinium-hydrochlorid mit dem noch nicht umgesetzten Edukt reagiert [188]. Die hohe Polarität von 127 verbietet, aus Löslichkeitsgründen, wiederum Reaktionen in unpolaren Lösungsmitteln [188,189]. Hier wurden gute Ergebnisse durch den Zusatz äquimolarer Mengen Kaliumcarbonat bereits vor dem Zutropfen von

Benzoylchlorid erzielt. Die Reaktionstemperatur wurde ferner mit 0 °C niedrig gehalten .

Eine Reinigung und Charakterisierung von 128 erfolgte, wegen der ungünstigen Löslichkeitseigenschaften (Tensid-Charakter) , nicht . Die Umsetzung in das Chlorid 129 gelang aus dem erhaltenen Rohprodukt und Phosphorylchlorid [181] . Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte 129 in einer Ausbeute von 71 % (aus 127) erhalten werden.

3.10.1.4 Amidierung und Reduktion zur C_5-Einheit 131

Aus der Reaktion des Sulfonylchlorids 129 mit Morpholin ging das Sulfonamid 130 hervor .

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 130 stimmt völlig mit den publizierten Daten [21] überein, so daß auch die Z-Konfiguration belegt ist . Da auf der Stufe 127 das Verhältnis Z / E noch 5 / 1 betrug, hat sich bei den Reinigungsverfahren das Z-Isomere offenbar angereichert . Auf Grund der starken Schwankungen in den Schmelzpunkten solcher Isomerer (bis zu 60 °C für $\Delta T_{E/Z}$ [181]), kann auch die Übereinstimmung des gemessenen Schmelzpunktes mit dem publizierten Wert [21] als Hinweis auf die Reinheit des Z-Isomeren herangezogen werden .

Die Reduktion zum Syntheseäquivalent für das C_5-Synthon, 131 , wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in wasserfreiem THF bei - 78 °C durchgeführt .

3.10.2 Alkylierung und reduktive Desulfonylierung

3.10.2.1 Alkylierung von 131 mit Geranylchlorid

Als Modellsubstanz für die Alkylierung des C_5-Äquivalentes 131 wurde Geranylchlorid gewählt . Die Sulfonamidgruppe des erwarteten Produktes sollte sich danach reduktiv abspalten lassen [190] . Die beim Citronellal (116) begonnene Reihe von Modellreaktionen führt damit bis zum Farnesol (133 , Abb. 3.10c) .

Bei der Durchführung der Reaktion wurde in Anlehnung an die Synthese von Farnesylfarnesol [191] und all-trans-Vitamin A [192] vorgegangen, wobei zur Erzeugung des Dianions von 131 zwei Äquivalente n-Butyllithium eingesetzt wurden .

Gefunden wurde, neben dem gewünschten Produkt 132 , auch das δ-Alkylierungsprodukt 134 . Für ein ähnliches Allyl-

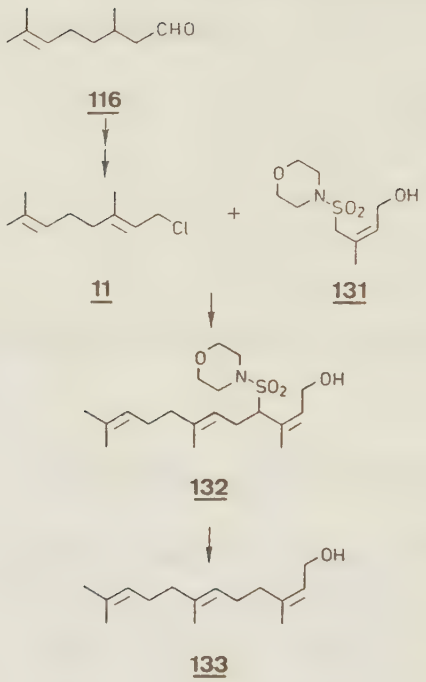


Abb. 3.10c

sulfon ist bekannt [192], daß selbst bei - 20 °C beide Produkte gebildet werden .

Setzt man dem Reaktionsansatz Hexamethylphosphorsäuretriamid zu, so findet man ausschließlich 132 , da die polare Verbindung eine größere Ladungstrennung begünstigt und so die γ-Alkylierung verhindert .

Als drittes Reaktionsprodukt wurde 135 gefunden . Die Bildung kann wohl durch kinetische Protonierung des Dianions von 134 verstanden werden .

Die drei Reaktionsprodukte waren, vor allem über ihre ^1H-NMR-Spektren, leicht zu charakterisieren .

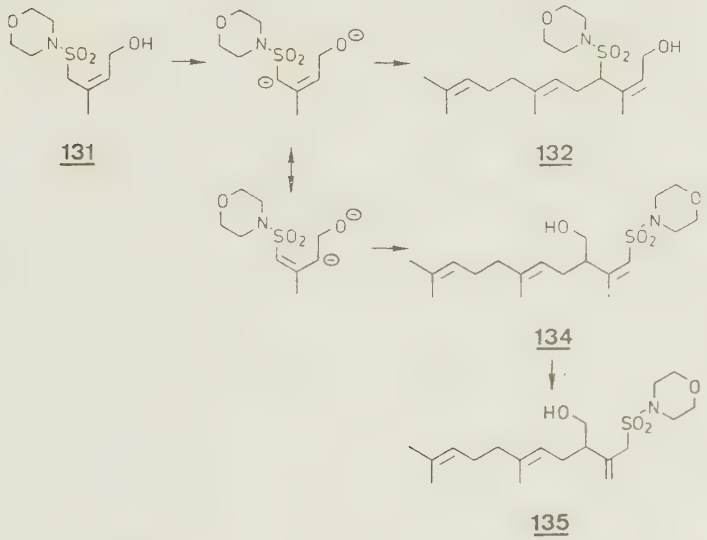


Abb. 3.10d

3.10.2.2 Desulfonylierung zum (2Z)-Farnesol (133)

Die Sulfonamidgruppe in 132 wurde reduktiv mit Natrium in flüssigem Ammoniak [81] entfernt . Der Zusatz von Dibenzo-18-Krone-6 verstärkt die Polarisierung der Sauerstoff-Metall-Bindung und erhöht die Regioselektivität der Spaltung [193] . Als Produkt ging aus der Reaktion dann auch ausschließlich (2Z)-Farnesol (133) hervor .

3.10.2.3 Alkylierung von 131 mit dem Allylchlorid 17

Die Alkylierung des C_5 Sulfonamids 131 mit dem Allylchlorid 17 führte, unter Zusatz von HMPT, ausschließlich zu 136 . Ein δ-Alkylierungsprodukt trat nicht auf (Abb. 3.10e).

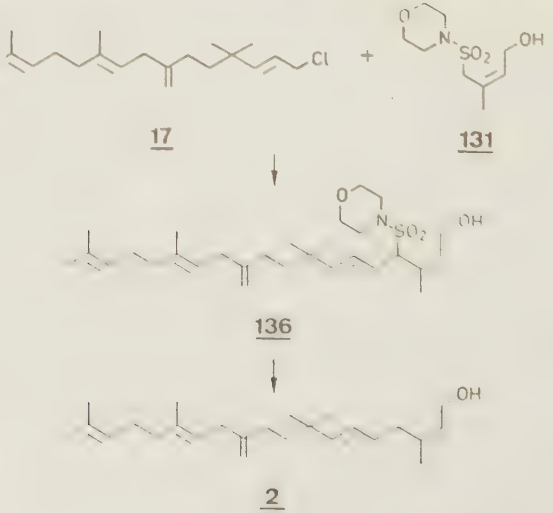


Abb. 3.10e

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 136 weist das Triplett von 2-H bei δ = 5.89 auf . Die Kopplungskonstante $J_{6\text{-H},7\text{-H}}$ beträgt 15.6 Hz (beobachtet am Signal von 7-H), wie sie für 1,2-disubstituierte Olefine mit E-Konfiguration typisch ist .

Molekülmasse und Summenformel konnten über ein hochaufgelöstes Massenspektrum bestätigt werden .

3.10.2.4 Desulfonylierung zum Moenocinol (2)

Die reduktive Eliminierung der Sulfonamidgruppe in 136 erfolgte mit Natrium in flüssigem Ammoniak unter Zusatz von Dibenzo-18-Krone-6 [193] .

Nach vollständiger Umsetzung des Eduktes wurde die gebildete Substanz durch Vergleich mit einer authentischen Probe als Moenocinol (2) identifiziert . Die Vergleichssubstanz war zuvor durch saure Hydrolyse von Moenomycin A gewonnen worden [6] .

3.11 Zusammenfassende Darstellung der Moenocinol-Synthese

Die hier vorgeschlagene Synthese des Moenocinol erweist sich als effektiv und einfach.

Als Bausteine für das Sesterterpen werden nur isoprenoide Vorstufen verwendet : das Monoterpen Geraniol, eine cyclische C_{10}-Einheit , deren Struktur auf biogenetischen Überlegungen beruht , und das von Moiseenkov et al. [21] vorgeschlagene C_5-Syntheseäquivalent 131 .

Die wichtigsten Reaktionsfolgen in der Synthese basieren auf neuen, selektiven Verfahren . So wird die Benzothiazolylthio-Gruppe zur Spaltung des β-Ketoesters 12 , zur regioselektiven Alkylierung von 100 mit Geranylchlorid und als elektrofuge Gruppe bei der Eliminierung zur Methylenverbindung 106 verwendet . Die Δ^6 - Doppelbindung wird über die stereoselektive Selenoxid-syn-Elimination eingeführt und mit Hilfe der leicht abspaltbaren Morpholinosulfonyl-Gruppe im C_5-Äquivalent 131 gelingt die Alkylierung und Reduktion zum Moenocinol .

Abb. 3.11 gibt die Synthese in der Übersicht wieder .

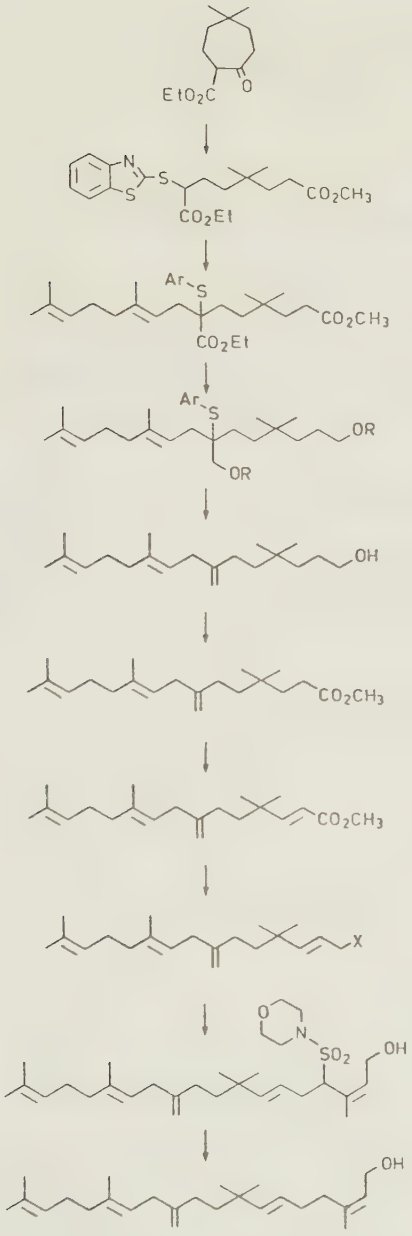

12
100
101
104
105
106
112
114
115
17
136
2
1. Na , PhCH3
2.
1. LiAlH4 , Et2O → R=H
2. Ac2O , Pyridin → R=Ac
Li , NH3
1. PCC , CH2Cl2
2. Ag2O , Et2O , NaOH
3. CH2N2 , Et2O
1. LDA , THF
2. PhSeBr , THF
3. H2O2 , CH2Cl2
1. DiBAH , PhCH3 → X=OH
2. CCl4 , PPh3 → X=Cl
BuLi
THF , HMPT
Na , NH3 , DB-18-Krone-6

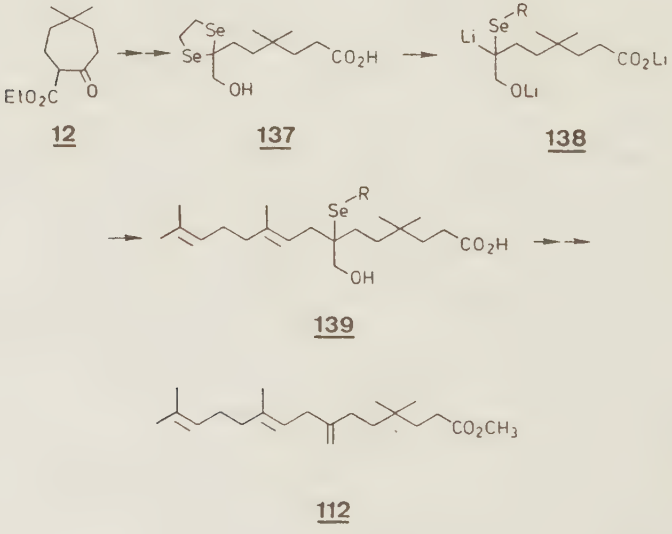
Abb. 3.11

4 Alternative Synthesewege zum Moenocinol

4.1 Eine Variante in der Moenocinolsynthese

Wegen der Schwierigkeiten bei der Ringöffnung des Geranyl-β-ketoesters 14 (vgl. Abschnitt 3.5), wurde ein alternativer Syntheseweg parallel zu den geschilderten Experimenten bearbeitet .

Der Kerngedanke war, den β-Ketoester 12 in ein Selenoacetal der Form 137 zu überführen . Dieses sollte mit n-Butyllithium zu 138 gespalten und nachfolgend zu 139



12 137 138

139

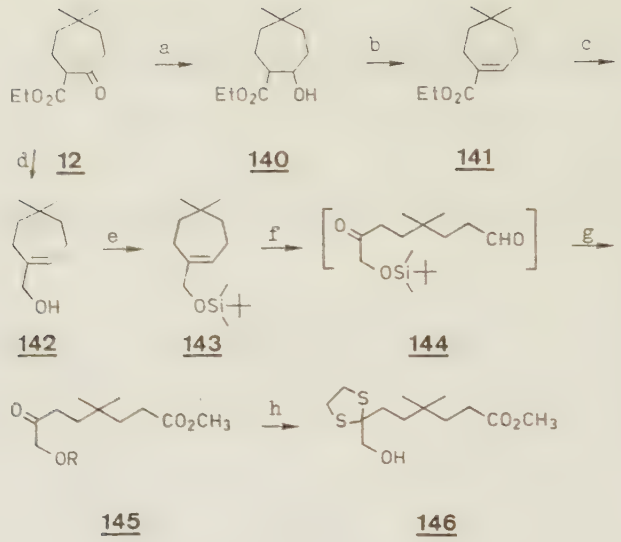
112

Abb. 4.1a

alkyliert werden können [194] . Die Überführung von 139 in die Methylenverbindung 112 sollte dann, nach Umsetzung in das Acetat , wieder reduktiv erfolgen (Abb. 4.1a).

Im Rahmen der Diplomarbeit von H. Said [195] wurde das, zu 137 [196] analoge, Thioacetal 146 synthetisiert (Abb. 4.1b).

Natriumborhydrid-Reduktion des β-Ketoesters 12 und nachfolgende Dehydratisierung ergab den α,β -ungesättigten Ester 141 , der durch selektive Reduktion der Carbonylgruppe (vgl. mit der DiBAH - Reduktion in Abschnitt 3.9.4) zu 142 umgesetzt wurde . Mit geschützter Hydroxygruppe gelang dann die ozonolytische Spaltung des Olefins, ausgehend von 143 . Das Produkt wurde nicht isoliert, sondern direkt der Jones-Oxidation und Veresterung zu 145 unterzogen . Von dieser Verbindung wurde dann das Thioacetal 146 dargestellt, wobei angenommen wurde, daß ein entsprechendes Selenoacetal , wie in 137 , ähnlich leicht gebildet wird .



a $NaBH_4$, EtOH , -20 °C (73 %)

b DCC , $CuCl_2$, Et_2O , Δ_R (85 %)

oder : 1. MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , - 20 °C

2. DBU , CH_2Cl_2 , 0 °C (77 %)

c AlH_3 , Et_2O , - 20 °C (85 %)

d NaH , $LiAlH_4$, DME , Et_2O (4 %)

e $tBu(Me)_2SiCl$, Pyridin , 0 °C (100 %)

f 1. O_3 , CH_3OH , - 78 °C

2. $(MeO)_3P$

g 1. CrO_3 , H_2SO_4 , Aceton , - 40 °C

2. CH_2N_2 , Et_2O (34 % von 143)

h 1,2-Ethandithiol , Me_3SiCl , $CHCl_3$ (52 %)

Abb. 4.1b

4.2 Ein zweiter Syntheseweg zum Moenocinol

4.2.1 Syntheseplan

Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch Versuche zu einer Moenocinolsynthese durchgeführt, der ein anderer Syntheseplan zugrunde liegt . Wie bei den publizierten Synthesen, werden dabei retrosynthetisch die Bindungen C-5—C-6 und C-11—C-12 gespalten (Abb. 4.2a).

Nach einer Retro-Wittig-Reaktion , zur Einführung der C-22-Methylengruppe, führt die Antithese zu den Fragmenten A´, B´ und C´ .

Liegt für A´ein Geranylhalogenid vor, so muß zur Verknüpfung mit B´ ein in seiner Reaktivität umgepolter [197] Aldehyd als Carbonyl-Carbanionenäquivalent eingesetzt werden. Der Trimethylsilylether des Cyanhydrins 150 , den man durch Reaktion des Aldehyds mit Trimethylsilylcyanid [198, 199] unter Zusatz von Kaliumcyanid / 18-Krone-6 [200] leicht darstellen kann, sollte hierzu benutzt werden können (Abb. 4.2b) .

Wählt man als Vinylanionenäquivalent in B´ ein Alkin, so hat das Vorteile , sowohl in der Synthese von B´, als auch in der Verknüpfung mit C´ . Hier kann entweder zunächst alkyliert und dann zur Doppelbindung reduziert werden , oder umgekehrt (Abb. 4.2c) .

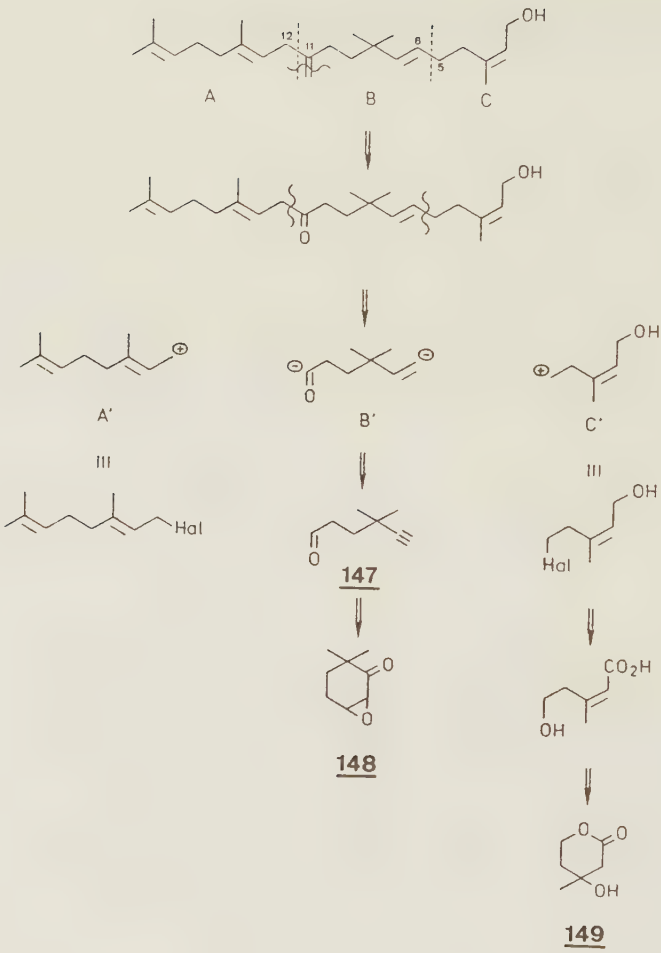
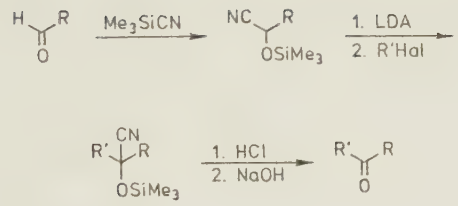

OH
12
11
6
5
A
B
C
OH
O
A'
B'
C'
OH
III
Hal
O
147
O
O
148
III
OH
Hal
CO2H
OH
O
O
OH
149

Abb. 4.2a



150

Abb. 4.2b

Im ersten Fall setzt man mit LDA und dem Alkylhalogenid um [201,202] und reduziert dann selektiv mit Natrium in Ammoniak [203]. Im zweiten Fall kann nach Zweifel und Steele [204] das Vinyliodid synthetisiert werden, welches dann mit der entsprechenden Alkyl-Lithium-Verbindung abreagiert. Oder man führt die Reaktion über ein Vinyltributylstannan [205] und setzt dann mit Butyllithium und dem Alkylhalogenid um [206].

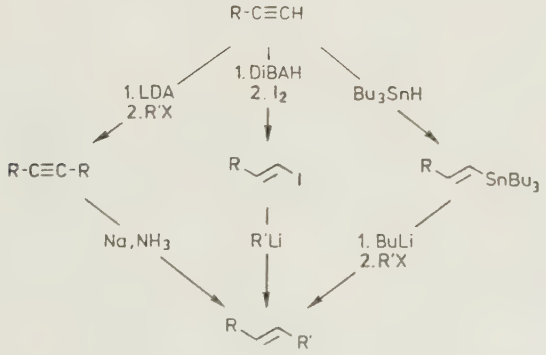


Abb. 4.2c

Wenn man wie geschildert vorgehen will, muß für B´ das 4,4-Dimethyl-5-hexinal (147) eingesetzt werden . Dieses wiederum sollte man durch Eschenmoser-Fragmentierung [207] aus 6,6-Dimethyl-2,3-epoxy-cyclohexanon (148) gewinnen können (Abb. 4.2d) .

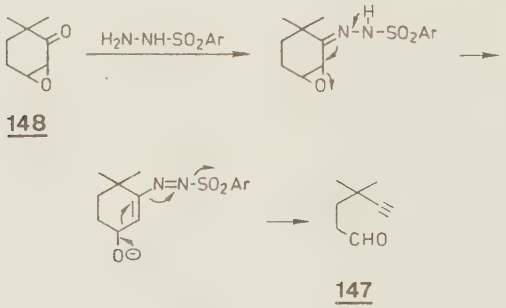


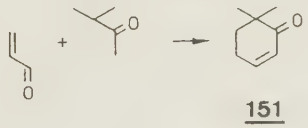
Abb. 4.2d

Die Teilstruktur C´ schließlich sollte in wenigen Schritten aus Mevalonolacton (149) darstellbar sein . Nach der Dehydratisierung von 149 [208] wird das Lacton basisch geöffnet , verestert und in das Iodid [209] übergeführt, in dem dann die gewünschte Z-Geometrie der Doppelbindung vorliegt .

4.2.2 Synthesewege zum 6,6-Dimethyl-2-cyclohexenon

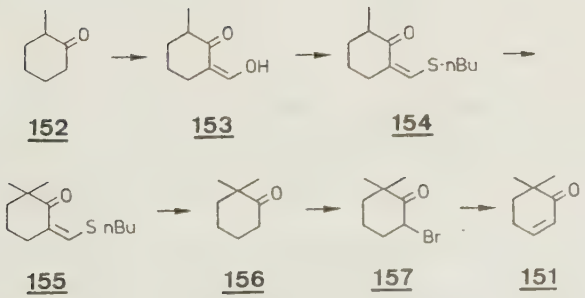
4.2.2.1 Übersicht

Von dem geschilderten Syntheseplan wurde die Darstellung des Epoxycyclohexanons 148 verwirklicht . Zunächst sollen die Darstellungsmöglichkeiten des 6,6-Dimethyl-2-cyclohexenon (151) geschildert werden, aus dem 148 durch Epoxidierung erhalten wurde . Die Abb. 4.2e , 4.2f und 4.2g zeigen die drei bearbeiteten Synthesewege auf .



151

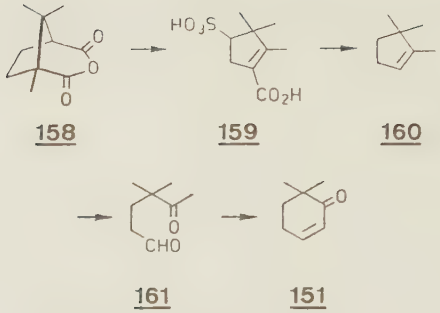
Abb. 4.2e



152 153 154

155 156 157 151

Abb. 4.2f



158 159 160

161 151

Abb. 4.2g

4.2.2.2 Synthese durch Robinson-Annelierung

Der direkte Zugang zum 6,6-Dimethyl-2-cyclohexenon (151) sollte über eine Robinson-Annelierung von Acrolein und Methyl-iso-propylketon möglich sein [210] (Abb. 4.2e) . Im Gegensatz zur Synthese des 4,4-Dimethylanalogen (vgl. Abschnitt 3.2), konnte 151 hier nur in einer Ausbeute von 4 % isoliert werden .

Mechanistisch führt bei der Michael-Addition an Acrolein nur der Angriff des tertiären Carbanions zum gewünschten Produkt . Da sich das primäre Carbanion jedoch leichter bildet, entsteht die Vielzahl an anderen Substanzen vermutlich aus dem Angriff dieser Spezies an das Acrolein .

4.2.2.3 Synthese über 2,2-Dimethyl-cyclohexanon (156)

Die Methylierung von (käuflichem) 2-Methylcyclohexanon führt zu di- , tri- und tetra-methyliertem Cyclohexanon . Es gibt mehrere Möglichkeiten, gezielt α,α-dimethylierte Ketone darzustellen . So kann man mit Diiodmethan den Silylenolether zum Cyclopropanderivat umsetzen (Simmons-Smith-Reaktion), der zu 156 geöffnet wird [211] . Eine andere Methode schützt die 6-Position durch eine Alkoxymethylen- [212] oder eine n-Butylthiomethylen-Gruppe [213].

Nach dem letzten Verfahren wurde aus 2-Methylcyclohexanon (152) über die 6-Hydroxymethylenverbindung 153 mit n-Butylmercaptan und p-Toluolsulfonsäure zu 154 umgesetzt , welches mit Methyliodid und Kalium-tert-butylat als Base zu 155 alkyliert wurde . Setzt man das Methyliodid unmittelbar nach der Anion-Bildung dem gekühlten Edukt zu,und nicht erst nach 15 - 20 Minuten [213] , so läßt sich die Ausbeute in diesem Schritt steigern (von 73 % auf 85 %) . Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgte mit Kaliumhydroxid in Diethylenglycol und ergab 2,2-Dimethyl-cyclohexanon (156 , Abb. 4.2f) .

Es wurde versucht, ausgehend von Cyclohexanon über die 2-n-Butylthiomethylenverbindung eine Dimethylierung zu erreichen, da eine Hydroxymethylenierung dieser Verbindung gut möglich ist [214] . Die Ausbeute an 155 betrug jedoch nur 18 % . Daneben sind in der DC viele weitere Pro-

dukte erkennbar, die möglicherweise Aldol- oder Michael-additionsprodukten entsprechen .

Die Einführung der Doppelbindung erfolgte klassisch durch α-Bromierung von 156 und Abspaltung von Bromwasserstoff. Aus 156 wurde in 96 proz. Ausbeute 6-Brom-2,2-dimethyl-cyclohexanon (157) erhalten [215], welches durch Reaktion mit Lithiumcarbonat in Dimethylformamid [216] zum ungesättigten Keton 151 umgesetzt wurde (65 %) .

Mit dem angegebenen Verfahren zur Darstellung von 151 betritt man sicherlich kein Neuland, es hat jedoch bei sechs recht einfachen Reaktionsschritten eine annehmbare Gesamtausbeute von 25 % .

4.2.2.4 Synthese ausgehend von Camphersäureanhydrid

Das Zielmolekül 151 ist ein α,β-ungesättigtes Keton und sollte damit durch intramolekulare Knoevenagel-Reaktion aus einem Ketoaldehyd darstellbar sein . Verknüpft man die Carbonylgruppen von 161 zu einer C=C-Bindung , im Sinne einer Retro-Ozonolyse , so gelangt man zu einem trimethylierten Cyclopenten, das als Isolaurolen (160) bekannt ist .

Eine kurze, ausgefallene Synthese des Isolaurolen bot eine Arbeit zur Konstitution der Camphersäure von Koenigs und Hoerlin [217] , die bereits 1893 die Säure, bzw. das Cam-

phersäureanhydrid (158),mit konzentrierter Schwefelsäure zur Sulfocamphylsäure (159) umsetzten . Diese konnte durch Desulfonylierung und Decarbonylierung in einem Schritt in das Isolaurolen (160) übergeführt werden .

Neben dem mechanistisch reizvollen, vierstufigen Weg (Abb. 4.2g) zum 6,6-Dimethyl-2-cyclohexenon (151) bot die Synthese ausgehend von Camphersäureanhydrid noch die Möglichkeit der spektroskopischen Prüfung der alten Befunde .

Die Bildung der Sulfocamphylsäure (159) wird durch eine Reaktionsfolge,wie in Abb. 4.2h dargestellt,erklärt . Nach der Decarbonylierung von 158 erfolgt die Addition von SO_3 an das Olefin . Die Zwischenstufe stabilisiert sich dann durch Deprotonierung unter Methylgruppenwanderung .

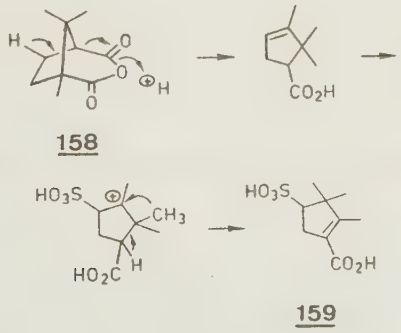


Abb. 4.2h

Camphersäureanhydrid (158) wurde in hoher Ausbeute in konzentrierter Schwefelsäure zur Sulfocamphylsäure umgesetzt (95 %) . Auf Grund von ^{1}H - und ^{13}C - NMR-Spektren ist die Struktur von 159 gesichert . Im ^{13}C-NMR-Spektrum unterstützte ein Off-Resonanz-Experiment die Zuordnung der Signale im Aliphatenteil . Zur Interpretation der Olefin-C-Signale wurde 3-Methyl-crotonsäure [218] als Vergleichssubstanz herangezogen .

Setzte man 159 mit Bariumhydroxid und Phosphorsäure im Autoklaven bei 180 °C um [219] , so konnte 160 nur in einer Ausbeute von 10 % isoliert werden . Destillierte man das sehr flüchtige Produkt hingegen aus einer Schmelze von 159 und Ammoniumchlorid bei 350 °C ab [220], so verdoppelte sich der Wert . Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 160 steht mit der Struktur des Isolaurolen in Einklang .

Das Produkt aus der Ozonolyse von Isolaurolen, 161 , ist nicht sehr stabil . Daher wurde nach Möglichkeiten gesucht, die Ozonolyse und die Knoevenagel-Reaktion im gleichen Lösungsmittel durchzuführen und somit das Rohprodukt direkt zu cyclisieren .

Die Ozonolyse soll in Dichlormethan möglich sein [221], doch zeigte sich, daß der Zusatz von Methanol [222], oder einem anderen hydroxylhaltigen Lösungsmittel [223], unbedingt erforderlich ist . Zur Spaltung des Primärproduktes wurde Trimethylphosphit [224] benutzt, welches, wegen der Flüchtigkeit des Trimethylphosphinoxid, vorteilhafter ist,

als das geläufigere Dimethylsulfid .

Für eine Knoevenagel-Reaktion, wie sie von 161 nach 151 geplant war, gibt es verschiedene experimentelle Bedingungen . Nach Corey und Boger [225] kann man δ-Ketoaldehyde mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol im Wasserabscheider umsetzen . Dies wurde mit dem Rohprodukt der Ozonolyse in Dichlormethan erprobt . Die Ausbeute an 151 betrug jedoch nur 9 % . Setzte man hingegen mit Piperidinacetat in Benzol um [226] , so wurden 56 % 6,6-Dimethyl-2-cyclohexenon (151) gefunden . Eine weitere Optimierung dieser Cyclisierung ist sicher möglich, zumal bekannt ist, daß leichte Änderungen der Reaktionsbedingungen zu völlig anderen Hauptprodukten führen können [227] .

Prinzipiell stellt also auch diese Reaktionsfolge einen Zugang zu 151 dar .

4.2.3 Epoxidierung und Eschenmoser-Fragmentierung

Das α,β-ungesättigte Keton 151 wurde mit Wasserstoffperoxid in alkalischem Methanol [207] zum 6,6-Dimethyl-2,3-epoxy-cyclohexanon (148) umgesetzt (84 %) , welches als Edukt für die Spaltung dienen sollte .

Bei der von Eschenmoser et al. [297,228] erstmals beschriebenen Reaktion werden α-Keto-cyclohexanepoxide zu 5-Hexi-

nalen umgesetzt . Das für diese Fragmentierung vorgeschlagene Diphenyl-aminoaziridin-Reagenz findet jedoch praktisch kaum eine Anwendung, im Gegensatz zu dem von Corey und Sachdev [229] eingeführten 2,4-Dinitrophenylsulfonylhydrazin . Bei der Spaltung zu Ketoalkinen führt bereits der Tosylrest als Austrittsgruppe zu guten Ausbeuten [230-232]. Erwartet man aber einen Aldehyd als Produkt, so ist die besser nucleofuge Gruppe zu verwenden [233] .

Das Corey-Reagenz wurde aus 2,4-Dinitrophenylsulfonylchlorid und Hydrazinhydrat hergestellt [234] . Bei einer einmaligen Durchführung der Reaktion von 148 mit dem Reagenz wurde jedoch nicht das gewünschte Produkt isoliert . Eine weitergehende Untersuchung der Umsetzung erfolgte nicht .

5 ^{13}C-NMR-Spektrum des Moenocinol

Die Bestimmung der ^{13}C-angereicherten Kohlenstoffatome des Moenocinol in einem Markierungsexperiment setzt eine exakte Zuordnung der Signale des ^{13}C-NMR-Spektrums voraus . Sowohl die von Coates und Johnson [10] publizierte Deutung, als auch die eigenen, früheren Überlegungen hierzu [18], können nicht als bewiesen gelten, da hinreichend beweiskräftige Vergleichssubstanzen zu der Zeit nicht zur Verfügung standen .

^{13}C-NMR-Spektren liegen vom Moenocinol (2), Isomoenocinol (3), den beiden Produkten der reduktiven Moenomycinspaltung, Moenodien (171) und 170 , sowie von einigen im Laufe der Synthese des Moenocinol dargestellten Verbindungen , wie den Estern 112 und 114 , vor .

Der C_{20}-Alkohol 106 wurde mit einem speziellen Verfahren, der selektiven Entkopplung [159], untersucht . Das Prinzip sei kurz erläutert .

Die Signale zweier miteinander koppelnder Kerne, A und B , treten jeweils als Dubletts auf . Strahlt man nun mit großer Intensität die Resonanfrequenz des Kerns A ein, so führt das zu einem schnellen Wechsel der Spinorientierungen von A . Die Spinzustände von A werden damit für den Kern B ununterscheidbar . Da der Mittelwert der Spinorientierungen von A null ist, koppelt A nicht mehr

mit B . Das Signal des Kerns B ist nun ein Singulett . Die Methode kann zur Bestimmung von Kopplungspartnern und somit zur Spektrenzuordnung benutzt werden.

Zunächst wurde über eine selektive ^{1}H-^{1}H-Entkopplung die chemische Verschiebung jedes Protonensignals im ^{1}H-NMR-Spektrum von 106 bestimmt . Zur selektiven ^{1}H-^{13}C-Entkopplung wurde daraufhin bei der ^{13}C-Messung mit der intensiven Resonanzfrequenz einer definierten Protonenart eingestrahlt . Durch die Aufhebung dieser ^{1}H-^{13}C-Kopplung findet man nun für das entsprechende Kohlenstoffatom, im Vergleich zum Aufspaltungsmuster des nicht entkoppelten ^{13}C-NMR-Spektrums, eine Signalvereinfachung . Mit dieser Methode ließ sich das ^{13}C-NMR-Spektrum von 106 vollständig zuordnen .

Im Folgenden soll die Zuordnung der Signale im ^{13}C-NMR-Spektrum des Moenocinol erläutert werden . Die chemischen Verschiebungen einiger ausgewählter Vergleichssubstanzen (Abb. 5a) gehen aus Tabelle I hervor .

a) Die chemischen Verschiebungen für C-3 bis C-10 des Geraniol (162) [235] entsprechen denen aller Verbindungen, die den Geranylrest aufweisen .

b) Für die Werte von C-1 bis C-4 und von C-25 des Moenocinol (2) wird der analoge Strukturabschnitt im Nerol (163) [33] herangezogen . Eine Bestätigung der 2Z-Geometrie in 2 erfolgte nach vollständiger Zuord-

nung über den δ-Wert von C-25 im Vergleich mit Geraniol (162) und Nerol (163) .

c) Die chemischen Verschiebungen der C-Atome in der vorderen C_5-Einheit des Isomoenocinol (3) sind mit denen im Linalol (164) [34] äquivalent .

d) cis-3-Methyl-2-hexen (168) und sein trans-Isomeres 169 [235] erlauben die Zuordnung der ersten fünf Kohlenstoffatome und die Festlegung der Z-Konfiguration der Δ^2-Doppelbindungen in 170 und 171 .•

e) Die chemischen Verschiebungen von C-11 und C-22 im Moenocinol (2) , sowie in den anderen Verbindungen mit dem 1,1-disubstituierten Olefin, können mit den Werten aus 167 [30e] verglichen werden, wobei die Multiplizität im Off-Resonanz-Experiment diese Zuordnung bestätigt .

f) Die Signallage der 1,2-disubstituierten Doppelbindung stimmt in etwa mit der der Olefin-Kohlenstoffatome in 166 überein [236] .

g) Zugeordnet werden muß nun noch ein Signal im Olefinteil der Verbindungen 2 , 3 , 170 , 112 und 114 . entspricht C-13 bei den C_{25}- , bzw. C-9 bei den C_{20}-Molekülen .

• Die Messungen von 170 und 171 wurden bei - 20 °C vorgenommen, so daß leichte Abweichungen in den chemischen Verschiebungen ($\Delta\delta \sim 0.5$) auftreten .

h) Mit den Vergleichswerten aus 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien (165) [30f] läßt sich die Dienkomponente in 171 und auch die s-trans-Konfiguration belegen .

i) Die Methylsignale von C-23 und C-24 fallen zusammen und können, auf Grund der Intensität, ebenso leicht zugeordnet werden, wie das Signal von C-8 , welches als einziges Singulett im Aliphatenteil des teilentkoppelten Spektrums auftritt .

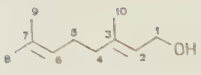
j) Von den vier noch nicht zugeordneten C-Atomen des Moenocinol (2) , nämlich C-5, C-9, C-10 und C-12 , lassen sich drei Werte aus der beschriebenen Messung des C_{20}-Alkohols 106 eindeutig zuordnen . Das Signal des doppelt allylischen C-12 in 2 liegt danach bei δ = 35.1 , dem des neopentylanalogen C-9 kommt eine chemische Verschiebung von δ = 41.6 zu, die um etwa 10 ppm größer ist, als die des Nachbaratoms C-10 (δ = 31.4) . Im Isomoenocinol (3) und in 170 liegen entsprechende Werte vor und auch die beiden Ester , 112 und 114 , geben Signale für C-5, C-6 und C-8 , die man mit den angegebenen chemischen Verschiebungen vergleichen kann .

k) Es verbleibt im Spektrum des Moenocinol (2) ein Signal mit δ = 31.4 , das nun C-5 entsprechen muß . Die C-5-Signale in 170 und 171 liegen bei δ = 31.1 . Im Isomoenocinol (3) tritt das Signal für C-5 bei δ = 27.4 auf .

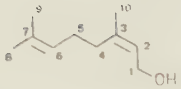
1) C-9 und C-10 im Moenodien (171) werden die chemischen Verschiebungen δ = 41.6 und δ = 35.5 zugeordnet.

Bis auf die Zuordnung von C-8 und C-10 stimmt das Ergebnis mit dem von Coates und Johnson [10] überein . Eine Begründung für die Bestimmung der chemischen Verschiebung von C-10 wird von den Autoren nicht gegeben . Für den Wert von C-8 benutzen sie als Vergleichssubstanzen Neopentylalkohol und eine Verbindung mit Vinyl-tert-Butyl-Gruppe . Eine Übertragung der chemischen Verschiebung des Trimethyl-C-Atoms aus diesen Verbindungen kann jedoch nur ein grober Anhalt sein, wie überhaupt die Verwendung von Vergleichssubstanzen zur ^{13}C-NMR-Spektroskopie leider häufig die nicht unbeträchtlichen β- und γ-Effekte vernachlässigt . Die Lage des (sehr schwachen) Singuletts des quartären C-Atoms konnte hier aus den Spektren von sieben Verbindungen bestimmt werden . Sind die Nachbar-Kohlenstoffatome gesättigt, wie im Ester 112 , so beträgt die chemische Verschiebung δ = 32.3 . Im α,β - ungesättigten Ester 114 tritt C-4 bei δ = 36.6 auf und entsprechend liegen die Singuletts für 2 , 3 , 170 und 171 (δ = 35.5) .

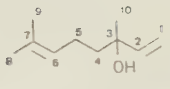
Das ^{13}C-NMR-Spektrum des Moenocinol kann, wie aus diesen Überlegungen folgt, vollständig zugeordnet werden .



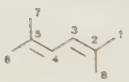
162



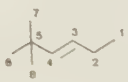
163



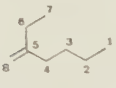
164



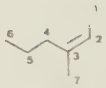
165



166

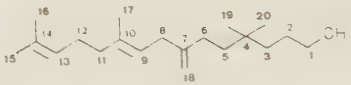


167

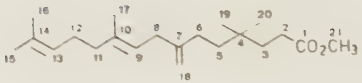


168

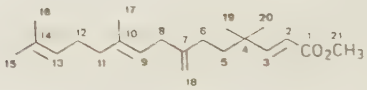
169



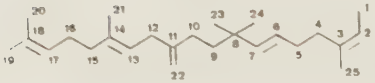
106



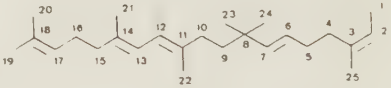
112



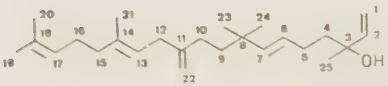
114



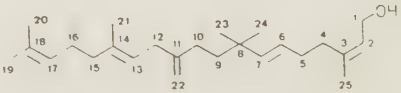
170



171



3



2

Abb. 5a

Tabelle I ^{13}C-chemische Verschiebungen von Modellsubstanzen und von 106

C	162	163	164	165	166	167	168	169	106
1	58.7	58.7	11.3	26.3	14.2	14.1	12.0	12.0	64.0
2	124.5	125.1	145.0	131.6	25.8	22.8	118.3	117.6	27.4
3	137.2	138.6	72.7	121.9	126.5	29.0	134.8	134.7	37.7
4	39.7	32.2	41.2	121.9	140.6	30.5	32.7	41.2	32.4
5	26.6	26.8	22.6	131.6	32.6	151.6	20.2	20.7	40.3
6	124.9	124.2	124.6	26.2	29.9	36.3	12.8	12.6	30.7
7	131.2	131.9	130.3	18.0	29.9	12.5	22.1	14.2	150.3
8	25.5	25.7	25.3	18.0	29.9	107.6			35.0
9	17.4	17.6	17.5						122.2
10	16.0	23.5	27.2						136.6
11									39.9
12									26.8
13									124.5
14									131.6
15									25.8
16									17.8
17									16.1
18									108.7
19									27.4
20									27.4

Angaben: δ / ppm Die innerhalb einer Verbindung extra gekennzeichneten Werte sind vertauschbar .

Tabelle II ^{13}C-chemische Verschiebungen von Verbindungen mit neuer Signalzuordnung

C	112	114	170	171	3	2
1	174.7	167.5	[illegible]	13.3	111.6	59.1
2	29.3	117.7	113.2	119.2	145.2	124.7
3	36.4	158.2	135.7	135.6	73.2	139.9
4	32.2	36.6	31.8	31.8	42.2	32.4
5	40.0	40.7	31.1	31.1	27.4	31.4
6	30.5	31.2	126.0	126.0	126.1	125.4
7	149.6	149.2	140.0	140.1	140.2	140.8
8	34.9	35.0	35.5	35.5	35.5	35.6
9	121.9	121.9	41.6	41.6	41.6	41.6
10	136.4	136.6	31.4	35.6	31.4	31.4
11	39.6	39.7	150.3	137.4	149.8	150.0
12	26.6	26.7	35.1	121.1	35.0	35.1
13	124.3	124.4	122.1	120.5	122.1	122.1
14	131.1	131.3	136.4	136.0	136.2	136.4
15	25.5	25.7	39.9	40.4	39.8	39.9
16	17.5	17.6	26.7	27.0	26.7	26.8
17	15.9	16.0	124.4	124.4	124.4	124.4
18	108.6	108.9	131.4	131.4	131.1	131.3
19	26.6	26.3	25.7	25.7	25.7	25.7
20	26.6	26.3	17.7	17.7	17.6	17.7
21	51.3	51.3	16.0	16.6	16.0	16.0
22			108.3	16.5	108.3	108.5
23			27.4	27.4	27.3	27.4
24			27.4	27.4	27.3	27.4
25			23.4	23.4	27.8	23.5

Angaben: δ / ppm Die innerhalb einer Verbindung extra gekennzeichneten Werte sind vertauschbar .

6 Versuche und Überlegungen zur Biogenese des Moenocinol

6.1 Markierungsexperiment

Die von Huber und Dietrich [237] durchgeführten ^{14}C-Markierungsversuche am Moenomycin bildeten die Grundlage für die Verfütterungsexperimente mit [1-^{13}C]-Natriumacetat .

Der optimale Zugabezeitpunkt, im insgesamt 120 h dauernden Fermentationsprozess, wurde auf eine Zeit von 45 h nach Fermentationsbeginn festgelegt. Die Einbaurate an ^{14}C-Acetat wurde zu 0.35 % bestimmt . Für einfach markierte Vorstufen, die zu 90 % angereichert sind, soll die Isotopenverdünnung maximal 1 / 100 betragen [238], was etwa einer Verdoppelung der Signalintensität im ^{13}C-NMR-Spektrum entspricht.(1.1 % + 0.9 %) . Die restliche Menge an benötigter (unmarkierter) Vorstufe bezieht der Organismus im vorliegenden Experiment aus endogenen Quellen . Um 1 g Moenomycin zu erhalten, in dem die Intensität der ^{13}C-Signale markierter Positionen im Spektrum des Moenocinolteils auf das Doppelte angewachsen ist, müssen dem Nährmedium 2.2 g 90 % angereichertes [1-^{13}C]-Natriumacetat angeboten werden (Die Berechnung ist im experimentellen Teil erläutert.) .

Ein solches Experiment wurde bereits durchgeführt und ist in meiner Diplomarbeit erläutert [18]. Zur Prüfung der Richtigkeit des Ergebnisses wurde der Versuch wiederholt. Nach den oben beschriebenen Berechnungen wurde zur Produktion von 488 mg Moenomycin A 1 g [1-^{13}C]-Natriumacetat (90 % angereichert) verwendet [239]. Die reduktive Spaltung des Antibiotikums mit Natrium in flüssigem Ammoniak [240] ergab die Produkte Moenodien (171 , 47 %) und 170 (31 %) . Von beiden Verbindungen wurde ein ^{13}C-NMR-Spektrum aufgenommen . Zur Auswertung wurde nur das Spektrum von 171 herangezogen, da die Intensitätsunterschiede der Signale im Spektrum von 170 , auf Grund der geringen Substanzmenge, zu gering waren .

6.2 Ergebnis des Markierungsexperimentes

Zum quantitativen Vergleich der ^{13}C-NMR-Spektren von natürlichen und spezifisch angereicherten Substanzen wird die prozentuale Anreicherung herangezogen . Sie wird aus der Intensität eines ^{13}C-Signals in der markierten Substanz (I_{mark}) und der Intensität des Signals in der natürlich vorkommenden Verbindung (I_{nat}) definiert nach :

$$\text{proz. Anreicherung} = \frac{I_{mark}}{I_{nat}} \quad - \quad 1.1$$

Um verläßliche Aussagen machen zu können, sollte die prozentuale Anreicherung größer als 0.5 % sein, denn,auf Grund der verschiedenen Relaxationszeiten und des Nuclear-Overhauser-Effektes , können die Intensitäten der ^{13}C-Peaks schwanken .

In Tabelle III sind die prozentualen Anreicherungen jedes C-Atoms von 171 aufgeführt, wie sie bei dieser Messung gefunden wurden (b) . Hinzugefügt sind die Werte aus dem vorangegangenen Markierungsexperiment [18] (a) .

Auf Grund der deutlichen Unterschiede in den beobachteten Intensitäten, vor allem im Experiment b , kann man nun von einem eindeutigen Ergebnis sprechen . Übertragen auf das Moenocinol findet man bei der Verfütterung von [1-^{13}C]-Natriumacetat Anreicherungen an den in Abb. 6.2a hervorgehobenen Kohlenstoffatomen .

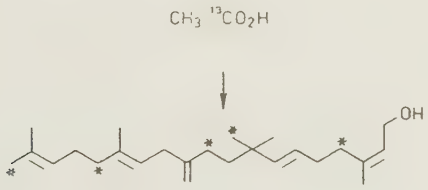


Abb. 6.2a

Tabelle III

Prozentuale Anreicherungsgrade der C-Atome von 171 in zwei Experimenten (a und b)

C	δ / ppm	^{13}C a	^{13}C b	
1	13.3	0.2	0.0	
2	119.2	0.4	0.1	
3	135.6	0.2	0.2	
4	31.8	1.0	0.9	←
5	31.1	0.4	0.2	
6	126.0	0.1	0.0	
7	140.1	0.3	0.0	
8	35.5	0.4	0.1	
9	41.6	0.3	0.0	
10	35.6	1.0	0.9	←
11	137.4	0.0	0.0	
12	121.1	0.2	0.0	
13	120.5	0.3	0.0	
14	136.0	0.2	0.0	
15	40.4	1.2	0.9	←
16	27.0	0.5	0.4	
17	124.4	0.2	0.0	
18	131.1	0.2	0.0	
19	25.7	0.9	0.8	←
20	17.7	0.2	0.0	
21	16.6	0.3	0.0	
22	16.5	0.3	0.0	
23	27.4	0.8	0.9	←
24	27.4	0.2	0.0	
25	23.4	0.3	0.1	

6.3 Folgerungen aus dem Markierungsexperiment

Der in dieser Arbeit erläuterte Vorschlag zur Biogenese des Moenocinol beinhaltet den Aufbau aus fünf Isopreneinheiten und führt zur Zuordnung des Moenocinol zur Klasse der Sesterterpene . Für die mittlere C_{10}-Einheit wird eine cyclische Zwischenstufe der Struktur 5 formuliert .

Die Verfütterung von [1-^{13}C]-Natriumacetat an die das Moenocinol produzierende Kultur führt zu einem Moenocinol, in dem fünf Kohlenstoffatome angereichert sind . Hierbei liegt jedes markierte C-Atom in einer der angenommenen Isopreneinheiten vor . Da zehn Markierungen erwartet wurden, kann daraus gefolgert werden, daß die Zugabe des markierten Acetats zu einem Zeitpunkt erfolgt, an dem die Bildung des Acetacetylcoenzym A bereits abgeschlossen ist. Nur dann sind monomarkierte Isopreneinheiten denkbar. Wenn man einen optimalen Zugabezeitpunkt der Acetatvorstufe zum Organismus annimmt (wie er hier experimentell aus ^{14}C-Versuchen bestimmt wurde), muß in Frage gestellt werden, ob die auftretende Acetessigsäure überhaupt aus Acetateinheiten biosynthetisiert wird. Es besteht ja auch die Möglichkeit, daß das vorliegende Acetacetylcoenzym A als Abbauprodukt des Fettsäurecyclus anfällt, zumal bei der Fermentation Fette als Kohlenstoffquelle verwendet werden.

Im Gegensatz zur Vorstellung von Kocienski [11] stimmt dieser Markierungsbefund mit der Vorstellung überein, daß das Moenocinol vollständig isoprenoiden Ursprungs ist .

Prüft man jedoch die Lage der markierten C-Atome des Moenocinol auf ihre Übereinstimmung mit dem erwarteten Markierungsmuster, so ergibt sich ein überraschender Befund . Abb. 6.3a zeigt zunächst, in welchen Positionen die Kohlenstoffatome des zuletzt eingebrachten Acetylcoenzym A im Dimethylallylpyrophosphat nach dessen Biosynthese auftreten. Die Reduktion von 172 führt zu zwei Mevalonsäuren, die nach Phosphorylierung zu den Isopentenylpyrophosphaten decarboxylieren. Diese stehen enzymkatalysiert mit den Dimethylallylpyrophosphaten 173 und 174 im Gleichgewicht.

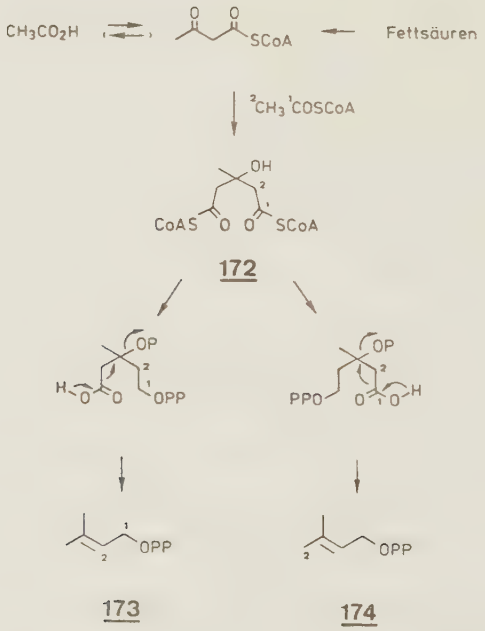


Abb. 6.3a

Die Verfütterung von [1-^{13}C]-markierter Essigsäure sollte, entsprechend der Vorstufe 173 , zu einem Moenocinol führen, in dem C-1 , C-6 , C-9 , C-12 und C-16 angereichert sind . Gefunden wird jedoch ein Markierungsmuster, das der Verfütterung von [2-^{13}C]-markiertem Natriumacetat gleichkommt . In vier der fünf Isopreneinheiten liegt die Anreicherung in Position 2 von 174, in einer Isopreneinheit ist Position 2 in 173 angereichert.

Vor einer endgültigen Klärung der Biosynthese des Moenocinol sind eine Reihe von Untersuchungen angebracht, wie die Verfütterung von [2-^{13}C]- und [1,2-^{13}C]-Natriumacetat, aber auch die Verfütterung von markiertem Geranylfarnesol, um festzustellen, ob das Moenocinol aus dieser C_{25}-Verbindung gebildet wird .

7 Experimente

Verwendete Geräte, Methoden und Materialien

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte wurde ein Mikroskop-Heiztisch nach Kofler (Fa. Reichert) verwendet. Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert .

Die NMR - Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen : T-60 (Fa. Varian, 60-MHz-^{1}H-NMR), WP-80 (Fa. Bruker, 80-MHz-^{1}H-NMR, 20.1-MHz-^{13}C-NMR), WH-90 (Fa. Bruker, 90-MHz-^{1}H-NMR, 22.6-MHz-^{13}C-NMR) und WM-250 (Fa. Bruker, 250-MHz-^{1}H-NMR, 62.9-MHz-^{13}C-NMR). Als Standard wurde für die ^{1}H-NMR Spektren TMS verwendet. Das Lösungsmittel ist jeweils angegeben.

Die Aufnahme der IR - Spektren erfolgte mit einem IR-Gitterspektrophotometer (Fa. Perkin-Elmer, Modell 257). Die Substanzen wurden, wie einzeln vermerkt, in Tetrachlormethan oder Chloroform vermessen.

Die Massenspektren wurden mit den Geräten MAT-CH-5 und MAT-731 (Fa. Varian) aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV . Zur GC-MS-Analyse wurde MAT-CH-5 mit dem Chromatographen F-20 (Fa. Perkin-Elmer) gekoppelt.

Zur Aufnahme der UV - Spektren wurde das Spektrometer Carry-17 (Fa. Varian) verwendet .

Die gaschromatographischen Untersuchungen (GC) wurden mit dem Gaschromatographen PYE-104 (Fa. Philips) durchgeführt. Die Bedingungen sind jeweils angegeben .

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Fa. Merck, Typ-60-F_{254}, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Die Auswertung erfolgte mit dem Molybdatophosphorsäure-Cer-(IV)-sulfat-Sprühreagenz [241] (25 g Molybdatophosphorsäure und 10 g Cer-(IV)-sulfat in 940 ml Wasser und 60 ml konz. Schwefelsäure) und,

soweit möglich, mit einem UV - Betrachter (254 nm) .

Die präparative Säulenchromatographie (SC) wurde mit selbstgefertigten Säulen der handelsüblichen Größen A (etwa 9 g Kieselgel), B (etwa 60 g Kieselgel) und C (etwa 220 g Kieselgel) vorgenommen . Hierzu wurde Kieselgel der Korngröße 40 - 63 µm (Fa. Woelm) verwendet . Die Substanzen wurden, wenn möglich im Laufmittel, auf eine Vorsäule (1 - 10 g Kieselgel, 63 - 100 µm) aufgebracht und mit einer Niederdruckpumpe (CFG-Duramat) bei 0.5 - 3 bar eluiert . Einfache Trennungen wurden an Kieselgel der Korngröße 63 - 100 µm (Fa.Woelm) durchgeführt . Es wurde die 20 - 150 fache Menge Kieselgel benutzt. Das Laufmittel ist jeweils angegeben .

Für die unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführten Versuche wurden absolute Lösungsmittel nach folgenden Verfahren bereitet : Essigester, n-Pentan, Toluol, Dimethoxyethan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid und Pyridin wurden mehrere Stunden unter Rückfluß mit Calciumhydrid erhitzt und destilliert. Mit Phosphorpentoxid wurde ebenso bei Tetrachlormethan, Dichlormethan, Aceton und Acetonitril verfahren. Für Benzol wurde Dri-Na, für Methanol Magnesium und für Morpholin Kaliumcarbonat als Trockenmittel vor der Destillation verwendet. Zur Absolutierung von Tetrahydrofuran und Diethylether wurde unter Argon mehrere Stunden mit Lithiumaluminiumhydrid am Rückfluß erhitzt und darauf destilliert. t-Butanol wurde destilliert und über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt. Eine Entgasung der Lösungsmittel (Ultraschallbad) erwies sich in einigen Fällen als vorteilhaft. Argon wurde durch Sicapent- und Molekularsieb- (5 Å) - Trockentürme geleitet und Ammoniak wurde an Kaliumhydroxid getrocknet und destilliert .
Alle Glasapparaturen wurden mehrere Stunden bei 150 °C ausgeheizt und kühlten unter Argon ab. Die Eingabe von Substanzen und Reagenzien erfolgte unter Verwendung von Injektionsspritzen mit Hilfe der Septen-Technik [242,243] .

- zu 3.2 -

Robinson-Annelierung von Isobutyraldehyd und Methylvinylketon

Die Reaktion wurde nach dem Verfahren von Dauben et al. [23] durchgeführt.

4,4-Dimethyl-2-cyclohexenon (18)

^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.15 (s, 6H; CH_3), 1.85 (t, J=7Hz, 2H; $COCH_2CH_2$), 2.45 (t, J=7Hz, 2H; $COCH_2$), 5.79 und 6.60 (AB, J=9Hz, 2H; CH=CH).

Hydrierung von 18

Nach Harding et al.[24] wurde 18 katalytisch hydriert (5% Pd auf Kohle).

4,4-Dimethyl-cyclohexanon (19)

^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.08 (s, 6H; CH_3), 1.63 (t, J=7Hz, 4H; $COCH_2CH_2$), 2.28 (t, J=7Hz, 4H; $COCH_2$).

Ethyldiazoacetat

Ethylglycinat-hydrochlorid wurde als Edukt für die Umsetzung nach Searle [25] eingesetzt. Das Produkt wurde ohne Charakterisierung weiter verwendet.

Umsetzung von 19 mit Ethyldiazoacetat

Eine gerührte Lösung von 6.30 g (0.05 mol) 19 in 80 ml Dichlormethan wurde bei 0 °C unter Argon mit 16.7 g (0.09 mol) Triethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt.

- zu 3.2 -

Nach 1 h wurde das frisch hergestellte Ethyldiazoacetat (etwa 9 - 10 g) in 105 ml Dichlormethan zugetropft und darauf weitere 4 h bei 0 °C gerührt. Nach Zusatz von 150 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lösung wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, dann bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung geschüttelt. Die Dichlormethan-Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Bei der Destillation ging 12 bei 67 - 90 °C / 0.02 mm über. Aus dem Destillationsrückstand konnte durch säulenchromatographische Trennung (Chloroform/ Ether = 10/1) weiteres 12 gewonnen werden. Insgesamt fielen 9.98 g (94%) 12 an.

2-Ethoxycarbonyl-5,5-dimethyl-cycloheptanon (12)

^{1}H-NMR : 60 MHz, CCl_4 ; δ = 0.95 (s, 3H; $C\underline{H}_3$), 1.00 (s, 3H; $C\underline{H}_3$), 1.28 (t, $\underline{J}$=7Hz, 3H; $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.30-2.00 (m, 6H; $C\underline{H}_2$) 2.20-2.70 (m, 2H; $COC\underline{H}_2$), 3.36 (t, $\underline{J}$=7Hz, 1H gemeinsam mit δ = 12.50; EtO_2C-$C\underline{H}$-CO), 4.10 und 4.15 (2q, $\underline{J}$=7Hz, 2H; $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 12.50 (s; =C-O$\underline{H}$) .

90 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.96 (s, 3H; $C\underline{H}_3$), 1.01 (s, 3H; $C\underline{H}_3$), 1.05-2.90 (m, 11H) darin: 1.24 (t, $\underline{J}$=7Hz, 3H; $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 3.45 (t, $\underline{J}$= 7Hz, 1H gemeinsam mit δ = 12.62; EtO_2C-$C\underline{H}$-CO), 4.12 (2q, $\underline{J}$=7Hz, 2H; $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 12.62 (s; =C-O$\underline{H}$).

60 MHz, CF_3CO_2H, ext. TMS ; analoge Verschiebungen wie angegeben .

60 MHz, $(CF_3CO)_2O$, D_2O , ext. TMS ; keine Signale bei δ = 3.45 und δ = 12.62 .

^{13}C-NMR : 22.6 MHz, $CDCl_3$; δ = 14.1 (q; $CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 23.0 (t) , 25.8 (q; $\underline{C}H_3$), 29.0 (q; $\underline{C}H_3$), 31.4 (d), 36.2 (s; $\underline{C}(CH_3)_2$), 39.1 (t), 40.8 (t), 58.7 (d; $\underline{C}H$-CO_2Et), 61.1 (t; $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 170.6 (s; $\underline{C}O_2$), 208.9 (s; $\underline{C}O$) . Weitere Signale mit etwa 50 % Intensität treten auf bei δ = 14.2, 19.3, 30.1, 33.1, 33.2, 36.8, 40.0, 60.3, 68.2, 178.5 und 183.0 .

UV : λ_{max}^{MeOH} (ε) = 260 (1208); $\lambda_{max}^{MeOH + NaOH}$ (ε) = 287 (3417).

IR : CCl_4 ; 1735 (CO_2Et), 1710 (CO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 212 (6,M^+) , 197 (4) , 184 (12) , 167(20) , 151(14) , 117 (30) , 111 (28) , 110 (54) , 97 (25) , 95 (29) , 89 (33) , 88 (54) , 69 (56) , 61 (63) , 59 (70) , 55 (69) , 41 (62) , 31 (65) , 29 (100) .

- zu 3.3.2.1 -

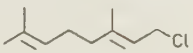
GC : Bestimmung des Tautomerengehaltes, Bedingungen: 30m-OV-101-Glaskapillare, 0.3 mm Ø , Temp: 150 °C (10 min) dann 150 - 210 °C (15 °C / min), FID: 280 °C, Injektortemp: 230 °C, Vordruck : 0.25 bar H_2 . Einspritzung einer Probe von 12 in n-Pentan ergab : $R_{t,1}$ = 426 s (72%) und $R_{t,2}$ = 763 s (18%). In Methanol kehrte sich das Verhältnis auf 1 / 2 um .

$C_{12}H_{20}O_3$ (212.1) Ber. C, 67.9; H, 9.4 Gef. C, 68.2; H, 9.5

Chlorierung von Geraniol

Die Darstellung von 11 erfolgte nach dem Verfahren von Calzada und Hooz [32] .

Geranylchlorid (11)



^{13}C-NMR : 22.6 MHz, $CDCl_3$; δ = 16.1 (q; $\underline{C}H_3$), 17.7 (q; $\underline{C}H_3$ cis), 25.7 (q; $\underline{C}H_3$ trans), 26.2 (t; =CH-$\underline{C}H_2$), 39.5 (t, $\underline{C}H_2C(CH_3)$=), 41.1 (t; $\underline{C}H_2Cl$) , 120.3 (d; =$\underline{C}$H) , 123.6 (d; =$\underline{C}$H), 132.0 (s; $(CH_3)_2\underline{C}$), 142.8 (s; $\underline{C}(CH_3)$) . Ein Signal bei δ = 59.4 konnte nicht zugeordnet werden .

GC : Reinheitsprüfung des Eduktes, Bedingungen : 35m-OV-17-Glaskapillare, 0.25 mm Ø , Temp: 150 °C, FID: 280 °C, Injektortemp: 180 °C, Vordruck: 0.5 bar H_2 .Die Reinheit betrug 98.2 %, der Nerolanteil 1.0 % .

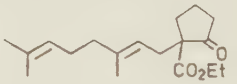
Umsetzung von 23 mit Geranylchlorid

Mit einem Vibromischer wurden bei 150 °C 2.3 g (0.1 mol) Natrium in 40 ml abs. Toluol zu feinem Sand zerschlagen. Nach dem Abkühlen wurden 15.6 g (0.1 mol) 23 in 75 ml abs. Benzol über eine Dauer von 2 h zugetropft. Nach 1.5 stdg. Rühren wurden, auf Grund der hohen Viskosität, noch 130 ml Benzol zugesetzt und 45 min am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 24.6 g (0.14 mol) Geranylchlorid

- zu 3.3.2.2 -

in 20 ml Benzol zugegeben und nun 17 h am Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wurde in 200 ml Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 50 ml Ether * extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dann mit 20 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ wurde eingedampft und im Ölpumpenvakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand von 37.8 g wurde an 780 g Kieselgel (Petrolether, dann Petrolether/Essigester = 6/1) chromatographiert. Es wurden 24 g (82%) 24 erhalten.

2-Ethoxycarbonyl-2-geranyl-cyclopentanon (24)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.70-1.45 (m, 7H) darin: 1.26 (t, J=7Hz, 3H; $CO_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.58, 1.60 und 1.68 (3s, 9H; $C\underline{H_3}$), 1.78-2.80 (m, 8H; =C-$C\underline{H_2}$), 4.18 (q, J=7Hz, 2H; $CO_2\underline{CH_2}CH_3$), 4.80-5.20 (m, 2H; =C$\underline{H}$) .

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (w; =C-H), 1755 (CO_2Et), 1725 (CO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 292 (2,M^+) , 275(1) , 274(6) , 259(3) , 247(5) , 223 (8) , 201 (4) , 177 (8) , 156 (23) , 149 (100) , 136 (34) , 135 (16) , 121 (27) , 111 (10) , 110 (12) , 109 (10) , 107 (15) , 105 (6) , 93 (37) , 91 (11) , 81 (14) , 79 (19) , 69 (58) , 55 (30) , 53 (11) .

$C_{18}H_{28}O_3$ (292.2)

Reduktion von 24

2.7 g (72 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 50 ml abs. Ether unter Argon 0.75 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 23.3 g (80 mmol) 24 in 20 ml Ether langsam zugetropft, wobei die Lösung gerade siedete. Bereits nach dem erfolgten Zusatz des Eduktes hatte (nach DC) die Reaktion vollständig stattgefunden, so daß tropfenweise Essigester zugesetzt wurde, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Nun wurden 20 ml ges. wässrige Ammoniumsulfatlösung zugesetzt, das ausgefallene Alaun abfiltriert, die Wasserphase abgetrennt und noch

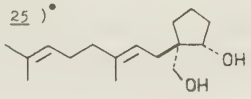
---

* Soweit nicht anders angegeben, wird unter der Bezeichnung "Ether" hier und im folgenden Diethylether verstanden .

- zu 3.3.2.2 -

zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft.Die Rückstandmenge betrug 21.4 g . 617 mg dieses Rückstandes wurden an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 9/1, dann 5/1, dann 3/1) getrennt. Dabei wurden 76 mg (13%) 25 und 408 mg (63%) 26 erhalten .

(1RS,2SR)-2-Geranyl-2-hydroxymethyl-cyclopentanol (25)*



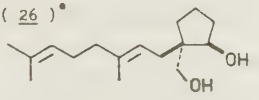
^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.00-2.40 (m, 21H), 2.98-3.30 (m, 2H; OH), 3.50-3.70 (m, 2H; CH_2OH), 3.85-4.10 (m, 1H; CHOH),4.90-5.30 (m, 2H; =CH) .

IR : CCl_4 ; 3610, 3600-3100 (s; OH), 3050-3000 (w; =C-H) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 252 (0.5,M^+) , 234(5) , 221(1) , 209(1) , 203(3) , 201(1), 191(3) , 183(2) , 173(2) , 169(1) , 165(10) , 163(1) , 152(17) , 151(2), 149(2) , 147(22) , 145(2) , 135(8) , 123(10) , 121(32) , 119(8) , 114 (34) , 110(7) , 109(16) , 107(15) , 105(22) , 97(22) , 95(47) , 93(24), 81(41) , 79(22) , 69(100) , 55(32) , 43(19) , 41(88) .

$C_{16}H_{28}O_2$ (252.2)

(1RS,2RS)-2-Geranyl-2-hydroxymethyl-cyclopentanol (26)*



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.10-2.55 (m, 21H), 2.98 (s, breit, 2H; OH), 3.25 und 3.55 (AB, J=10Hz, 2H; CH_2OH), 3.85-4.15 (m, 1H; CHOH), 4.85-5.35 (m, 2H; =CH) . Die Zuordnung der OH-Signale erfolgte durch Ausschütteln mit D_2O .

IR : CCl_4 ; 3620, 3600-3100 (s; OH), 3050-3000 (w; =C-H) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 252 (2,M^+) , 239(1) , 234(2) , 209(24) , 203(4) , 191(4) , 183(10) , 181(3) , 173(3) , 169(4) , 165(10) , 161(3) , 147(41) , 145 (3) , 141(3) , 136(3) , 135(7) , 121(13) , 119(16) , 109(16) , 107(14), 105(38) , 97(25) , 95(48) , 93(26) , 91(20) , 81(52) , 79(29) , 71(50), 69(91) , 55(38) , 53(15) , 43(27) , 41(100) .

$C_{16}H_{28}O_2$ (252.2)

---

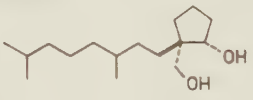
* Die Konfiguration ist aus den Spektren nicht ersichtlich. Die Strukturzuordnung wurde durch die Oxetanbildung bei der Fragmentierungsreaktion (vgl. 3.3.3) festgelegt .

- zu 3.3.2.3 -

Hydrierung eines Gemisches von 25 und 26

13.00 g (51.6 mmol) eines Gemisches von 25 und 26 wurden in 60 ml Essigester bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert. Die Lösung wurde abdekantiert und der Katalysator mit 50 ml Essigester gewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden mit 3 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung extrahiert und diese noch mit 4 ml Essigester gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, eingedampft und im Ölpumpenvakuum vom restlichen Lösungsmittel befreit. Der Rückstand von 13.2 g wurde an 220 g Kieselgel (C-Säule, Petrolether/Essigester = 5/2) getrennt und ergab 1.60 g (12%) 27 und 8.95 g (68%) 28 .

(1RS,2SR)-2-Hydroxymethyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentanol (27)



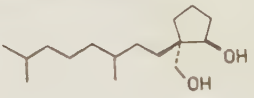
^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.89 (d, 9H; CH_3), 1.00-2.14 (m, 18H), 2.55-2.90 (m, breit, 2H; OH), 3.58 und 3.72 (AB, J=10Hz, 2H; CH_2OH), 3.85-4.08 (m, 1H; CHOH) .

IR : CCl_4 ; 3620, 3580-3100 (OH) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 238 (2, [M - H_2O]$^+$), 135(7) , 126(25) , 112(7) , 111(11), 109(16) , 98(68) , 97(28) , 95(32) , 94(34) , 83(30) , 81(30) , 71(35), 70(47) , 69(67) , 57(80) , 56(100) , 55(71) , 43(79) , 41(79) .

$C_{16}H_{32}O_2$ (256.2)

(1RS,2RS)-2-Hydroxymethyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentanol (28)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.84 (d, 9H; CH_3), 1.00-2.10 (m, 18H), 2.55 (s, breit, 2H; OH), 3.25 und 3.55 (AB, J=10Hz, 2H; CH_2OH), 3.80-4.10 (m, 1H; CHOH) .

IR : CCl_4 ; 3620, 3580-3100 (OH) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 238 (7, [M - H_2O]$^+$), 220(6) , 207(1) , 194(7) , 153(8), 149(7) , 135(19) , 126(44) , 125(12) , 124(11) , 123(12) , 112(21) , 111(28) , 110(9) , 109(31) , 107(16) , 99(39) , 98(87) , 97(65) , 96 (13) , 95(56) , 94(62) , 93(16) , 85(11) , 84(22) , 83(45) , 82(24) , 81(48) , 79(30) , 71(47) , 70(65) , 69(87) , 68(44) , 67(35) , 57(100), 56(97) , 55(89) , 43(90) , 41(85) .

$C_{16}H_{32}O_2$ (256.2)

- zu 3.3.2.3 -

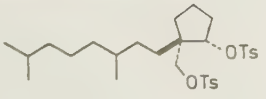
Hydrierung von 26

70.0 mg (0.27 mmol) 26 wurden , wie für das Gemisch von 25 und 26 beschrieben, hydriert und aufgearbeitet. Es fielen 64.4 mg (91%) 28 an, welche mit der oben dargestellten Verbindung identisch war .

Tosylierung von 27

585 mg (2.3 mmol) 27 wurden unter Argon in 12 ml abs. Pyridin gelöst und auf - 10 °C gekühlt. Nun wurden 565 mg (3.0 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugesetzt und 44 h weitergerührt . Dnnn wurde die Temperatur auf 0 °C erhöht, und innerhalb von 30 min wurden portionsweise 20 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung zugetropft . Bei Raumtemp. wurden noch 50 ml H_2O zugesetzt und nun mit 50 ml Ether extrahiert. Die wässr. Phase wurde noch dreimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt , die vereinigten org. Phasen dann mit 20 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung und abschließend mit 40 ml H_2O. Nach Trocknung über $MgSO_4$ wurde einrotiert und das verbleibende Öl, zur Abtrennung von Pyridinresten, noch dreimal mit je 10 ml Toluol abgezogen. Die Rückstandmenge betrug 910 mg. Diese wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 9/1, UV-Detektor) chromatographiert. Es fielen 58 mg (4%) 32 , 77 mg (8%) 31 und 591 mg (63%) gewünschtes Monotosylat 29 an. Im abschließenden Essigestereluat wurden 100 mg (17%) 27 nachgewiesen .

(1RS,2SR)-2-Tetrahydrogeranyl-2-tosyloxymethyl-cyclopentyl-tosylat (32)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.60-2.30 (m, 27H), 2.45 (s, 6H; $ArCH_3$), 3.78-3.95 (m, 2H; CH_2OTs), 4.43-4.70 (m, 1H; CHOTs), 7.11-7.82 (2 AA'BB', 8H; aromat. H).

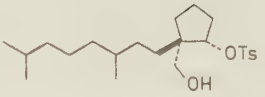
IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1600, 1500 (C=C), 1375 (ν_{as} SO_2), 1190, 1180 (ν_s SO_2) cm^{-1} .

$C_{30}H_{44}O_6S_2$ (564.3)*

- zu 3.3.2.4 -

(1RS,2SR)-2-Hydroxymethyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentyl-tosylat (31)

^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.65-2.30 (m, 28H), 2.41 (s, 3H; $ArCH_3$), 3.40-3.60 (AB, 2H; CH_2OH), 4.50-4.71 (m, 1H; CHOTs), 7.16-7.94 (AA'BB', 4H; aromat. H) .

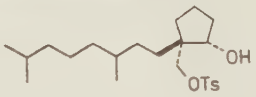


IR : CCl_4 ; 3620, 3600-3400 (OH), 3080-3000 (=CH), 1600, 1500 (C=C), 1370 (ν_{as} SO_2), 1190, 1180 (ν_s SO_2) cm^{-1} .

$C_{23}H_{38}O_4S$ (410.2)*

(1RS,2SR)-2-Tetrahydrogeranyl-2-tosyloxymethyl-cyclopentanol (29)

^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.65-2.30 (m, 28H), 2.42 (s, 3H; $ArCH_3$), 3.70-4.00 (m, 1H; CHOH), 3.96 und 4.12 (AB, J=10Hz, 2H; CH_2OTs), 7.13-7.87 (AA'BB', 4H; aromat. H) .



IR : CCl_4 ; 3620, 3600-3300 (OH), 3080-3000 (=CH), 1600, 1500 (C=C), 1370 (ν_{as} SO_2), 1190, 1180 (ν_s SO_2) cm^{-1} .

$C_{23}H_{38}O_4S$ (410.2)*

Tosylierung von 28

8.71 g (34 mmol) 28 wurden unter Argon in 100 ml abs. Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nun wurden 7.15 g (37.5 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugesetzt und 21 h bei 0 °C gerührt. Unter kräftigem Rühren wurden dann innerhalb von 30 min 80 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung zugegeben. Bei Raumtemp. wurden 400 ml H_2O hinzugefügt und viermal mit je 125 ml Ether extrahiert. Die vereinigten

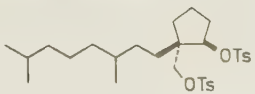
---

* Die Aufnahme von Massenspektren war bei den drei Verbindungen 29, 31 und 32 nicht möglich . Als Grund ist der Zerfall der Tosylate während des Aufheizvorgangs im Spektrometer anzugeben .

- zu 3.3.2.4 -

organischen Phasen wurden noch je einmal mit 50 ml der $NaHCO_3$-Lösung und 50 ml H_2O gewaschen, dann über $MgSO_4$ getrocknet, eingedampft und fünfmal mit je 50 ml Toluol abgezogen, um restliches Pyridin zu entfernen. Der Rückstand lag in einer Menge von 12.7 g vor . 682 mg dieses Rückstandes wurden an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 7/2) chromatographiert und ergaben 76 mg (8%) Ditosylat 34, 473 mg (63%) gewünschtes Monotosylat 30 und 86 mg (11%) sekundäres Monotosylat 33 .

(1RS,2RS)-2-Tetrahydrogeranyl-2-tosyloxymethyl-cyclopentyl-tosylat (34)



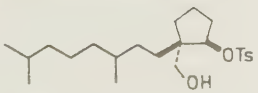
^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.62-2.00 (m, 27H), 2.45 (s, 6H; CH_3), 3.69 und 3.70 (AB, 2H; CH_2OTs), 4.68 (verbreitertes t, J= 5Hz, 1H; CHOTs), 7.20-7.88 (2 AA'BB', 8H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3100-3010 (=CH), 1920 (S=O), 1600, 1500 (C=C), 1370, 1190, 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 409 (<1, [M - $CH_3C_6H_4SO_2$]$^+$), 392 (5) , 237(9) , 220 (21) , 163(7) , 155(50) , 149(9) , 135(28) , 123(10) , 111(13) , 109 (19) , 107(20) , 97(16) , 95(66) , 94(61) , 91(100) , 83(22) , 81(37) , 80(44) , 69(40) , 67(27) , 57(34) , 55(36) , 43(38) , 41(28) .

$C_{30}H_{44}O_6S_2$ (564.3)

(1RS,2RS)-2-Hydroxymethyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentyl-tosylat (33)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.70-2.00 (m, 28H), 2.46 (s, 3H; CH_3), 3.34 und 3.44 (AB, J=12Hz, 2H; CH_2OH), 4.72-4.95 (t, J= 7Hz, 1H; CHOTs), 7.21-7.90 (AA'BB', 4H, aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3610, 3580-3300 (OH), 3080-3020 (=CH), 1920 (S=O), 1600, 1500 (C=C), 1375, 1190, 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 255 (<1, [M - $CH_3C_6H_4SO_2$]$^+$), 238(5) , 220(7) , 208(17), 207(12) , 172(13) , 155(9) , 151(11) , 149(7) , 137(8) , 135(20) , 127 (21) , 123(14) , 111(19) , 109(28) , 107(41) , 97(51) , 95(76) , 94(67), 91(62) , 83(43) , 81(77) , 79(53) , 69(75) , 67(70) , 57(81) , 55(79) , 43(100) , 41(83) .

$C_{23}H_{38}O_4S$ (410.2)

- zu 3.3.3 -

(1RS,2RS)-2-Tetrahydrogeranyl-2-tosyloxymethyl-cyclopentanol (30)

^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.70-2.12 (m, 28H), 2.45 (s, 3H; CH_3), 3.75 und 3.89 (AB, J=10Hz, 2H; CH_2OTs), 3.88-4.11 (m, 1H; CHOH), 7.25-7.88 (AA'BB', 4H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3610, 3580-3300 (OH), 3080-3020 (=CH), 1920 (S=O), 1600, 1500 (C=C), 1375, 1190, 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 238 (8, [M - $CH_3C_6H_4SO_3H$]$^+$), 220(11) , 173(15) , 172 (4) , 163(2) , 155(6) , 153(7) , 149(8) , 135(19) , 126(46) , 112(19) , 111(23) , 109(21) , 107(20) , 98(100) , 97(61) , 94(68) , 91(53) , 83 (32) , 81(34) , 79(28) , 70(43) , 69(59) , 68(32) , 57(66) , 56(77) , 55(65) , 43(66) , 41(53) .

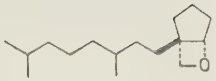
$C_{23}H_{38}O_4S$ (410.2)

Reaktion von 29 mit dem Dimethylsulfinylcarbanion

Unter Feuchtigkeits- und Luftausschluß wurden 588 mg (1.4 mmol) 29 in 12 ml abs. Dimethylsulfoxid 30 min gerührt . 2.3 ml (3.6 mmol) Dimethylsulfinylcarbanion (NaH/ DMSO-Lösung vom Gehalt 1.6 $mol \cdot l^{-1}$) wurden durch ein Septum zugespritzt und 45 min gerührt . Nach dem Zusatz von 0.6 ml tert-Butanol wurde noch 3 h gerührt . Dann wurde auf 0 °C gekühlt und über einen Rückflußkühler wurden 12 ml eiskaltes H_2O zugegeben. Noch 10 min wurde kräftig gerührt,und die Lösung dann in 20 ml verd. NaCl-Lösung eingegossen. Mit je 15 ml Ether wurde viermal extrahiert, die vereinigten org. Phasen dann mit 30 ml halbges. NaCl-Lösung und mit 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zum ölig-braunen Rückstand eingeengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum betrug die gewonnene Menge 494 mg . Säulenchromatographie dieses Rückstandes an 40 g Kieselgel (Petrolether/ Essigester = 9/1) führte zu 150 mg (44%) 38 .

- zu 3.3.3 -

1-Tetrahydrogeranyl-6-oxabicyclo-[3.2.0]-heptan (38)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.70-2.40 (m, 27H), 4.14 und 4.40 (AB, J=6.4Hz, 2H, H_A(4.40) verbreitert; CH_2O), 4.69-4.87 (d, verbreitert, J=3Hz, 1H; CHO) .

IR : CCl_4 ; 975 (CO, Oxetan) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 238 (2, M^+), 208(4) , 194(3) , 126(33) , 111(13) , 109 (15) , 98(62) , 95(29) , 94(33) , 83(26) , 82(25) , 81(30) , 70(52) , 69(55) , 68(37) , 67(36) , 57(70) , 56(100) , 55(65) , 43(74) , 41(78).

$C_{16}H_{30}O$ (238.2)

Reaktion von 30 mit dem Dimethylsulfinylcarbanion

4.0 g (9.7 mmol) ungereinigtes Produktgemisch aus der Tosylierung (enthält 6.4% 28 , 11.7% 34 , 12.6% 33 und 69.3% 30) wurden unter Argon 30 min in 40 ml abs. Dimethylsulfoxid gerührt. 14.5 ml (21 mmol) Dimethylsulfinylcarbanion (NaH/ DMSO-Lösung vom Gehalt 1.46 $mol \cdot l^{-1}$) wurden langsam zugespritzt, und danach noch 45 min gerührt. Weitere 3 h wurde nach dem Zusatz von 4.8 ml tert-Butanol gerührt. Das Reaktionsgefäß wurde auf 0 °C gekühlt und über einen Rückflußkühler mit 50 ml H_2O versetzt. Diese Lösung wurde nun in 60 ml verd. wässr. NaCl-Lösung (4 ml ges. NaCl-Lösung und 56 ml H_2O) eingegossen und dreimal mit je 120 ml Ether-Pentan-Gemisch (4/1) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 30 ml halbges. und 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, dann über $MgSO_4$ getrocknet, eingedampft und im Ölpumpenvakuum vom restlichen Lösungsmittel befreit. Bei der chromatographischen Trennung an 60 g Kieselgel (B-Säule Petrolether/Essigester = 40/1) wurden 244 mg einer Substanz mit folgenden Daten erhalten :

^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.65-2.38, 4.62 und 5.18 (2 breite Signale) .

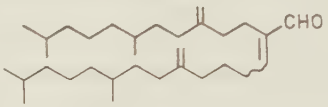
IR : CCl_4 ; 3040 (=CH), 1700-1600 (C=C) , 895 cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 208(18) , 151(2) , 138(2) , 126(21) , 123(8) , 111(8) , 109 (6) , 95(30) , 83(46) , 82(66) , 81(49) , 71(45) , 70(47) , 69(38) , 67 (91) , 57(69) , 56(100) , 43(63) , 41(65) .

- zu 3.3.4 -

Die restliche Menge, ohne den polaren Anteil, wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 120/1) nachgetrennt . Hierbei wurden 248 mg (16%) 39 erhalten .

9,17-Dimethylen-2,6,20,24-tetramethyl-12-pentacosaen-12-carbaldehyd (39)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.85 (d, 18H; CH_3), 1.01-1.88 (m, 22H; CH_2 , CH), 1.89-2.58 (m, 12H; allyl. H), 4.71 (s, breit, 4H; $=CH_2$), 6.46 (t, J=7Hz, 1H; CH=C-CHO), 9.38 (s, 1H; CHO) .

IR : CCl_4 ; 3075 ($=CH_2$), 2720 (CHO), 1740 (w), 1690 (s, CHO), 1645 (C=C), 895 ($=CH_2$) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 458 (4, M^+), 456(4) , 443(4) , 345(3) , 333(4) , 317(18), 43(100) .

$C_{32}H_{58}O$ (458.4)

Spaltung des Oxetans 38

25 mg (0.105 mmol) 38 wurden in NMR-Röhrchen unter Argon in 0.5 ml Deuterobenzol gelöst und mit etwa 50 mg (0.134 mmol) Diphenyl-dicyclopentadienyl-zirkon versetzt. Von der klaren, blaßgelben Lösung wurde ein ^{1}H-NMR Spektrum aufgenommen, welches die getrennten Signale der Reaktionspartner aufwies. Nun wurde 2 h mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (HPK 125) photolysiert. Bereits nach kurzer Belichtungszeit zeigte die tiefdunkel-violette Färbung der Lösung die Bildung des Zirkonocen an . Nun wurde erneut ein ^{1}H-NMR Spektrum aufgenommen, welches sowohl noch Edukt, als auch Reagenz anzeigte *. Dennoch wurde nun aufgearbeitet. Nach Zusatz von 2 Tropfen 2 N HCl wurde mit 2 ml H_2O und 8 ml Ether in einen Scheidetrichter übergeführt, die org. Phase abgetrennt und die wässr.

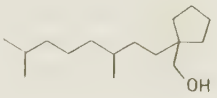
---

* Für die Durchführung dieses ersten Versuchsteils danke ich Herrn Dipl.-Chem. K. Engel .

- zu 3.3.4 -

Phase noch viermal mit je 8 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit $NaHCO_3$ und $MgSO_4$ gerührt , abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum verblieb ein Rückstand von 72 mg, bedingt durch den hohen Gehalt an Biphenyl, welches bei der Reaktion entsteht. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte an 9 g Kieselgel (A-Säule, Petrolether/ Essigester = 12/1) und ergab 4.2 mg (17%) 38 , 1.9 mg (8%) 46 , 8.8 mg (etwa 35%) eines Gemisches von 46 und 49 , sowie 3.3 mg (13%) 49 .

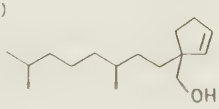
(1-Tetrahydrogeranyl-cyclopentyl)-methanol (46)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.88 (d, 9H; CH_3), 1.00-1.78 (m, 21H) darin 1.57 (s, 8H; CH_2-Ring), 3.32-3.48 (m, 2H; CH_2OH) .

$C_{16}H_{32}O$ (240.2)

(1-Tetrahydrogeranyl-2-cyclopentenyl)-methanol (49)

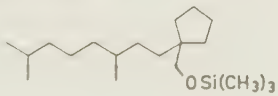


^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.87 (d, 9H; CH_3), 1.04-1.90 (m, 17H) darin 1.55 (s, 8H; CH_2-Ring), 3.38-3.52 (m, 2H; CH_2OH), 5.32-5.52 (m, 1H; =CH), 5.78-5.90 (m, 1H; =CH) .

$C_{16}H_{30}O$ (238.2)

Nach Standardverfahren wurden die Verbindungen 46 und 49 mit Hexamethyldisilazan und Trimethylchlorsilan in die entsprechenden Silylether 53 und 54 übergeführt .

(1-Tetrahydrogeranyl-cyclopentyl)-methyl-trimethylsilylether (53)

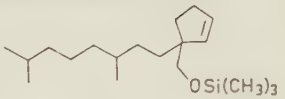


GC : Bedingungen für die GC-MS Kopplung : 10m-OV-101-Glaskapillare, 0.3 mm Ø, Temp: 110 °C, FID: 280 °C, Injektortemp: 120 °C, Vordruck: 0.5 bar H_2 .

MS : m/z (%) = 297 (8, [M - CH_3]$^+$), 222(1) , 209(23) , 208(62) , 125 (27) , 126(43) , 111(27) , 109(12) , 105(20) , 103(27) , 97(48) , 95 (32) , 89(12) , 85(22) , 83(73) , 82(51) , 81(28) , 75(100) , 73(98), 71(61) , 69(49) , 67(43) , 57(78) , 55(48) , 43(57) , 41(41) .

- zu 3.3.5 -

(1-Tetrahydrogeranyl-2-cyclopentenyl)-methyl-trimethylsilylether (54)



GC : Bedingungen für die GC-MS-Kopplung wie bei 53 beschrieben

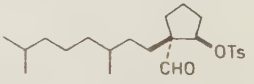
MS : m/z (%) = 295 (2, [M - CH_3]$^+$), 220(10) , 207(33) , 206(7) , 169(5) , 151(12) , 137(9) , 135(6) , 125 (5) , 123(13) , 111(9) , 109(19) , 103(23) , 97(13) , 95(48) , 94(55) , 93(27) , 83(23) , 81(55) , 80(100) , 75(40) , 73(84) , 69(32) , 67(96), 57(32) , 55(20) , 43(42) , 41(26) .

Oxidation von 30

2.0 g Substanzgemisch aus der Tosylierungsreaktion, welches 1.39 g (3.4 mmol) 30, 0.25 g (0.6 mmol) 33 , 0.23 g (0.42 mmol) 34 und 0.13 g (0.50 mmol) 28 enthielt, wurden in 40 ml Dichlormethan gerührt und mit 2.4 g (11.1 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt. Nach 3 h war die Reaktion beendet (DC), und nach dem Zusatz von 40 ml Ether wurde kurz aufgerührt und die Lösung abpipettiert. Der klebrig-schwarze Rückstand wurde über Nacht mit 6o ml abs. Ether zum Granulat verrührt und dieses über 10 g Kieselgel (Filtriersäule) abgetrennt. Der Rückstand auf der Säule wurde noch mit 300 ml Ether und 50 ml Essigester gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden auf 150 ml eingeengt und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Es fielen 1.9 g an. Diese wurden an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/ Essigester = 9/1) chromatographiert. Folgende Substanzen und Gemische wurden erhalten: 47 mg (37%) 176 , 68 mg eines Gemisches von 176 und 175 , 105 mg (43%) 175 , 14 mg eines Gemisches von 175 und 47 , 264 mg (20%) 47 , 983 mg eines Gemisches von 47 und 34, sowie 217 mg 34 .

2-Formyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentyl-tosylat (175)

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 2710 und 2695, 1725 (CHO), 1600,1500 (C=C), 1380, 1190, 1180 (SO_2) cm^{-1} .

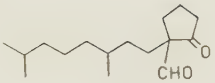


175

Die Substanz 175 unterlag einer raschen Zersetzung .

- zu 3.3.5.2 -

2-Formyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentanon (176)



176

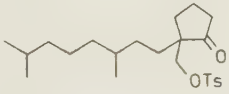
^{1}H-NMR : 60MHz, $CDCl_3$; δ = 0.87 (d, J=7Hz, 9H; CH_3), 1.00-2.65 (m, 18H; CH , CH_2), 9.40 (s, 1H; CHO) .

IR : CCl_4 ; 2720 (CHO), 1740 (CO), 1710 (CHO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 252 (< 1, M^+), 224(6) , 222(1) , 112(46) , 97(41) , 84 (100) , 71(15) , 69(20) , 57(18) , 55(34) , 43(31) , 41(43) .

$C_{16}H_{28}O_2$ (252.2)

2-Tetrahydrogeranyl-2-tosyloxymethyl-cyclopentanon (47)



^{1}H-NMR : 60 MHz , $CDCl_3$; δ = 0.86 (d, J=7Hz, 9H; CH_3), 1.02-2.25 (m, 18H; CH , CH_2) , 2.40 (s, 3H; Ar-CH_3), 3.80-4.00 (m, 2H; CH_2OTs), 7.16-7.80 (AA'BB', 4H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3100-3000 (=CH), 1740 (CO), 1600,1500 (C=C), 1375, 1190, 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 378(<1), 324(<1), 296(<1), 268(23, [M - $C_{10}H_{20}$]$^+$), 236 (8) , 172(6) , 155(11) , 126(18) , 124(18) , 123(17) , 111(76) , 110 (58) , 97(100) , 91(50) , 81(25) , 69(44) , 57(32) , 55(65) , 43(49) , 41(40) .

$C_{23}H_{36}O_4S$ (408.2)

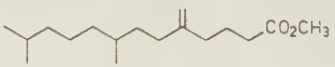
Fragmentierung von 47

130 mg Natrium wurden unter Argon in 12 ml abs. Methanol gelöst. Dieser Lösung wurden 4 ml entnommen, die ca. 44 mg (1.9 mmol) Natrium enthielten. Dieser Lösung wurden 318.7 mg (0.78 mmol) 47 in 0.5 ml abs. Methanol zugesetzt und 1.5 h am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch zeigte dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr an. 10 ml einer stark verdünnten wässr. NH_4Cl-Lösung

- zu 3.3.6 -

wurden zugesetzt und die trübe Lösung dann viermal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden, nach Trocknung über $MgSO_4$, eingedampft und im Ölpumpenvakuum getrocknet . Der Rückstand (178 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 12/1) aufgetrennt und ergab 128 mg (61%) 48 .

Methyl 8,12-Dimethyl-5-methylen-tridecanoat (48)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.86 (d, J=7Hz, 9H; CH_3), 1.00-2.50 (m, 18H; CH , CH_2), 3.65 (s, 3H; CO_2CH_3), 4.60-4.80 (s,breit, 2H; $=CH_2$) .

IR : CCl_4 ; 3070 ($=CH_2$), 1780 (m,?), 1740 (CO_2R), 1640 (C=C), 1460, 1440, 1200 (CO_2R), 895 ($=CH_2$) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 268(4,M^+) , 237(1) , 236(1) , 219(2) , 208(1) , 163(1) , 155(5) , 151(3) , 143(24) , 142(65) , 129(9) , 126(27) , 123(22) , 111 (28) , 110(26) , 97(19) , 95(32) , 87(13) , 83(38) , 82(100) , 81(39) , 74(25) , 71(31) , 70(38) , 69(66) , 67(85) , 57(60) , 56(73) , 55(72) , 43(79) , 41(73) .

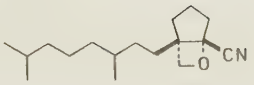
$C_{17}H_{32}O_2$ (268.2)

Reaktion von 47 mit Kaliumcyanid

Zu 65 mg (1.0 mmol) Kaliumcyanid und 33.1 mg (0.12 mmol) 18-Krone-6 wurden unter Argon 305.9 mg (0.75 mmol) 47 in 5 ml abs. Acetonitril gegeben und 64 h am Rückfluß umgesetzt . Dann wurden je 10 ml Dichlormethan und Wasser zugegeben und die org. Phase abgetrennt. Die wässr. Phase wurde noch dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet (355.1 mg). An 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 120/1) wurde getrennt. Die Fraktionen spektroskopisch uneinheitlicher Substanzen weisen in ihren ^{1}H-NMR-Spektren Signale bei δ = 4.7 auf, in der Art, wie sie von einer Methylengruppe bekannt sind. 50 fiel in einer Menge von 69 mg (35%) an.

- zu 3.3.7.1 -

5-Cyano-1-tetrahydrogeranyl-6-oxabicyclo-[3.2.0]-heptan (50)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.86 (d, 9H; CH_3), 1.03-2.45 (m, 18H), 4.13 und 4.43 (AB, J=5.6Hz, 2H; CH_2O) .

IR : CCl_4 ; 2240 (vw, CN), 1465, 975 (CO in Oxetanen) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 263 (1,M^+) , 248(1) , 233(1) , 232(1) , 220(1) , 218(1), 206(1) , 192(1) , 190(1) , 179(4) , 178(2) , 177(1) , 176(2) , 126(36), 111(10) , 109(5) , 107(8) , 98(9) , 83(14) , 81(14) , 79(11) , 70(53) , 69(35) , 57(51) , 56(100) , 55(42) , 43(67) , 41(63) .

$C_{17}H_{29}NO$ (263.2)

Abfangversuch des Säurecyanids

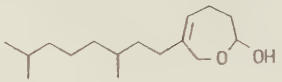
Analog zum voran beschriebenen Versuch wurden 302.8 mg (0.74 mmol) 47 , 100.4 mg (1.54 mmol) Kaliumcyanid und 33.8 mg (0.13 mmol) 18-Krone-6 in 5 ml abs. Acetonitril unter Argon 64 h in der Siedehitze umgesetzt. Es wurden dann 0.06 ml (1.48 mmol) Methanol zugespritzt, 45 min bei Raumtemp. weitergerührt und wie bekannt mit Dichlormethan aufgearbeitet. Die Rückstandmenge betrug 200.0 mg . Dünnschichtchromatographischer Vergleich des Produktgemisches mit dem ersten Experiment zeigte keine wesentliche Veränderung in der Produktbildung an. Von einer Trennung und Charakterisierung wurde daher abgesehen.

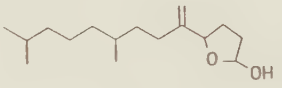
Photolyse von 47

11 mg (0.02 mmol) 47 wurden in 2 ml Dichlormethan unter Argonspülung 15 min bei Raumtemp. durch ein wassergekühltes Pyrexfilter mit einer Hg-Hochdrucklampe (Philips HPK 125) bestrahlt (DC-Kontrolle).
Die Reaktion wurde mit 149.7 mg (0.37 mmol) 47 in 3 ml Dichlormethan unter den gleichen Bedingungen wiederholt. Nach 2 h war eine vollständige Umsetzung erreicht und nach Entfernung des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 9/1) chromatographiert. Neben einem hohen polaren Anteil fielen 27.4 mg 51 und 52 (1:1-Gemisch) an.

- zu 3.3.7.2 -

Gemisch aus 2-(2,6-Dimethyl-heptyl)-oxacyclohept-2-en-7-ol (51) und 2-(4,8-Dimethyl-1-methylen-nonyl)-oxacyclopentan-5-ol (52)





^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.89 (d, 18H; CH_3), 1.00-1.78 (m, 28H; CH, CH_2), 1.79-2.50 (m, 7H; =C-CH_2), 2.93-3.10 (m, 2H; OH), 4.30-5.18 (m, 4H; =CH, CH-O), 5.48-5.71 (m, 2H; O-CH-O) .

IR : CCl_4 ; 3600, 3520-3200 (OH), 3080 (=CH), 1650 (C=C), 1465, 1050, 990 und 910 ($=CH_2$) cm^{-1} .

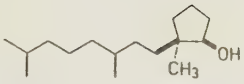
MS : m/z (%) = 254(2,M^+) , 236(2) , 210(1) , 197(2) , 193(1) , 192(2) , 179(2) , 177(1) , 169(2) , 166(1) , 165(2) , 152(12) , 151(6) , 145 (4) , 127(41) , 123(16) , 113(78) , 111(17) , 110(16) , 109(33) , 100 (14) , 97(20) , 95(43) , 85(31) , 83(28) , 82(32) , 81(41) , 71(66) , 69(61) , 67(39) , 57(78) , 55(64) , 43(94) , 41(100) .

Reduktion von 30

122.8 mg (3.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 2 ml abs. Tetrahydrofuran unter Argon gerührt. Dann wurden 1.0204 g (2.49 mmol) 30 in 5 ml abs. THF zugespritzt, und nach 15 min Rühren bei Raumtemp. wurde 1.5 h am Rückfluß erhitzt. Nach weiteren 14 h Rühren bei Raumtemp. wurden 5 ml abs. Ether zugesetzt und unter kräftigem Rühren 1 ml Essigester zugetropft. Wiederum tropfenweise wurde dann mit 1 ml gesättigter wässr. Ammoniumsulfatlösung versetzt und nach Zugabe von 3 ml Ether der Niederschlag abfiltriert. Er wurde mit 30 ml Wasser und 20 ml Ether gewaschen. Die wässr. Phase wurde nun abgetrennt und mit je 30 ml Ether zweimal extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, einrotiert und im Ölpumpenvakuum vom restlichen Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (597.0 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 9/1) aufgetrennt. Es fielen 300.3 mg (62%) 42 an .

- zu 3.3.7.2 -

(1RS,2RS)-2-Methyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentanol (42)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.89 (d, J=7Hz, 9H; CH_3), 1.00-1.98 (m, 18H; CH , CH_2), 1.98-2.22 (m, 1H; OH), 3.60-3.82 (m, 1H; CHOH) .

IR : CCl_4 ; 3600, 3500-3400 (OH), 1480 cm^{-1} .

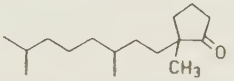
MS : m/z (%) = 240(2,M^+) , 222(9) , 140(5) , 137(8) , 127(15) , 126(53) , 115(17) , 114(22) , 111(15) , 110(12) , 109(43) , 99(22) , 98(16) , 97 (33) , 96(100) , 95(37) , 85(15) , 83(42) , 82(50) , 81(59) , 71(60) , 70(46) , 69(60) , 67(35) , 57(93) , 56(75) , 55(80) , 43(90) , 41(74) .

$C_{16}H_{32}O$ (240.2)

Oxidation von 42

290.0 mg (1.21 mmol) 42 wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst und mit 577.1 mg (2.67 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt. Nach einer Umsetzungsdauer von 3.5 h wurden 4 ml abs. Ether zugegeben, abdekantiert und der klebrig-schwarze Rückstand über Nacht mit 8 ml abs. Ether zum Granulat verrührt. Dieses wurde an 10 g Kieselgel filtriert und mit etwa 350 ml Ether gewaschen. Abschließend wurden noch 50 ml Essigester über die Säule gegeben. Die vereinigten org. Phasen wurden einrotiert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der einheitliche Rückstand (266.3 mg, 93%) wurde ohne weitere Reinigung als 43 identifiziert .

2-Methyl-2-tetrahydrogeranyl-cyclopentanon (43)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.86 (d, J=7Hz, 9H; CH_3), 0.98 (s,3H; CH_3), 1.08-1.60 (m, 12H; CH , CH_2), 1.60-2.38 (m,6H; CH_2-Ring) .

IR : CCl_4 ; 1740 (CO), 1465 cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 238(0.3,M^+) , 205(0.2) , 154(0.1) , 153(0.4) , 149(0.4) , 126(1) , 113(1) , 111(2) , 109(1) , 98(100) , 97(7) , 95(2) , 83(6) , 81(3) , 71(6) , 70(6) , 69(11) , 57(10) , 56(13) , 55(19) , 43(15) , 41(15).

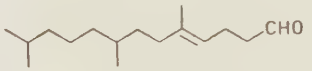
$C_{16}H_{30}O$ (238.2)

- zu 3.3.7.3 -

Photolyse von 43

9 mg (0.04 mmol) 43 in 1 ml Dichlormethan wurden unter Argonspülung bei Raumtemp. durch ein wassergekühltes Pyrexfilter mit einer Hg-Hochdrucklampe (Philips, HPK 125) bestrahlt . Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch im System Petrolether/ Essigester = 4/1 verfolgt. Noch nach 1 h war in diesem Laufmittelsystem keine Veränderung festzustellen. Daher wurde die Photolyse abgebrochen und der Ansatz in verschiedenen DC-Systemen untersucht. Im System Petrolether/Essigester = 100/1 ließ sich, bei dreimaligem Entwickeln, nachweisen, daß die Reaktion bereits quantitativ verlaufen war. Die gleiche Versuchsdurchführung wurde dann mit 60 mg (0.25 mmol) 43 wiederholt . Nach fünfstündiger Bestrahlung (DC-Kontrolle !) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es fielen 57.7 mg (96%) 44 an .

5,8,12-Trimethyl-4-tridecen-1-al (44)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.85 (d, J=7Hz, 9H; $C\underline{H}_3$), 1.00-1.48 (m, 10H; $C\underline{H}_2$, $C\underline{H}$), 1.50-2.50 (m, 9H; $C\underline{H}_2$-C= , $C\underline{H}_3$-C=), 4.89-5.22 (m, 1H; =C$\underline{H}$), 9.64-9.77 (m,1H; C$\underline{H}$O).

IR : CCl_4 ; 3100-3000 (=CH), 2720 (CHO), 1735 (CO), 1465 cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 238(1,M^+) , 211(1) , 153(1) , 149(1) , 145(2) , 135(1) , 129(7) , 128(2) , 127(5) , 126(9) , 115(1) , 113(6) , 111(8) , 109(5) , 98(100, Eduktreste ?) , 97(18) , 95(10) , 85(8) , 83(18) , 81(12) , 71 (43) , 69(40) , 57(42) , 56(44) , 55(48) , 43(53) , 41(45) .

$C_{16}H_{30}O$ (238.2)

Methylierung von Cycloheptanon

Nach dem Verfahren von Seebach und Enders [84] wurden 89 mmol Lithiumdiisopropylamid (LDA) in 150 ml abs. THF hergestellt. Zu dieser Lösung wurden bei - 78 °C 10 g (89 mmol) Cycloheptanon langsam zugespritzt, und nach 10 min bei dieser Temp. wurde auf - 30 °C erwärmt. 8.3 ml (133.5 mmol) Methyliodid wurden zuge-

- zu 3.4.2 -

geben , noch 30 min gerührt, und dann auf Raumtemp. erwärmt . Mit wässr. $NaHCO_3$-Lösung wurde extrahiert und die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet . Nach Entfernung des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde der Rückstand destilliert . Es fielen 7.98 g (71%) 56 an, welches bei 40-41 °C/ 5 Torr siedete und dessen ^{1}H-NMR-Spektrum mit der erwarteten Struktur in Einklang stand . (Lit.-Sdp : 187-187.5 °C [244]) .

Baeyer-Villiger-Oxidation von 56

311.3 mg (2.47 mmol) 56 in 8 ml Chloroform wurden mit 607.6 mg (7.2 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 1.0156 g (5.88 mmol) m-Chloperbenzoesäure versetzt. 24 h wurde am Rückfluß erhitzt und weitere 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Chloroform wurde in einen Scheidetrichter übergeführt und zunächst mit 30 ml einer wässr. Natriumsulfitlösung ausgeschüttelt. Dann wurde mit 30 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung extrahiert und abschließend mit 30 ml H_2O . Die vereinigten wässr. Phasen wurden mit 10 ml Chloroform rückextrahiert . Nach Trocknung der vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 wurde im Wasserstrahlvakuum einrotiert und im Ölpumpenvakuum vom Großteil des restl. Lösungsmittels befreit. Es fiel eine Rückstandmenge von 434.4 mg an, die an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 9/1) getrennt wurde. Nach erneuter Trocknung der empfindlichen Substanz lagen nurmehr 22.8 mg 57 vor .

8-Methyl-oxacyclooctan-2-on (57)

^{1}H-NMR : 80 MHz , $CDCl_3$; δ = 1.37 (d, J=7Hz, 3H; $C\underline{H}_3$), 1.42-2.09 (m, 8H; $C\underline{H}_2$), 2.27-2.68 (m, 2H; $C\underline{H}_2CO_2$) , 4.56-4.95 (m, 1H; $C\underline{H}OCO$) .

IR : CCl_4 ; 1735 (CO), 1455, 1370-1000 (Lacton) cm^{-1} .

$C_8H_{14}O_2$ (142.1)

- zu 3.4.3 -

Umsetzung von 56 mit Hydroxylamin

2.0 g (15.8 mmol) 56 wurden in 2 ml Methanol mit 3.6 g (43.3 mmol) $NaHCO_3$ und 2.6 g (38 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt. Mit Methanol wurde auf etwa 20 ml aufgefüllt, und nach 7 h in der Siedehitze noch 14 h bei Raumtemp. umgesetzt. Nach Zusatz von 20 ml H_2O wurde dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert . Die vereinigten org. Phasen wurden mit 10 ml H_2O gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Die Trocknung am Ölpumpenvakuum führte zu 2.18 g (98%) 58 [244] .

2-Methyl-cycloheptanon-oxim (58)

^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.07 und 1.08 (2d, J=7Hz, 3H; $C\underline{H}_3$), 1.20-2.90 (m, 10H; $C\underline{H}_2$), 2.90-3.50 (m, 1H; $C\underline{H}CH_3$), 9.00-9.80 (m, 1H; NO$\underline{H}$) .

IR : CCl_4 ; 3600, 3500-3000 (vs, OH), 1650 (CN), 945 (NO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 141(26,M^+) , 127(6) , 126(13) , 124(34) , 113(39) , 112 (14) , 109(53) , 99(12) , 98(35) , 96(14) , 87(16) , 86(23) , 83(19) , 81(34) , 73(24) , 72(16) , 69(17) , 68(24) , 67(49) , 59(25) , 55(86) , 54(44) , 53(27) , 43(19) , 42(29) , 41(100) .

GC : Bestimmung des Isomerenverhältnisses, Bedingungen: 5m-WG-11-Glaskapillare, 0.3 mm Ø , Temp: 110 °C, FID: 280 °C, Injektortemp: 140 °C, Vordruck: 0.5 bar H_2 . Das Verhältnis wurde wie 60/40 bestimmt .

Umsetzung von 56 mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure

349.6 mg (2.77 mmol) 56 wurden in 2 ml Ameisensäure mit einer Lösung von 476.1 mg (4.2 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure in 3 ml Ameisensäure versetzt. Dann wurde die Lösung auf 110 °C erhitzt. Nach 27 h wurde noch 44h bei Raumtemp. weitergerührt. Dann wurde mit etwa 3 g Eis gequencht, die Lösung in einen Scheidetrichter übergeführt, und nach Zusatz von 15 ml Chloroform mit 5 proz. Natronlauge neutralisiert. Die org. Phase wurde abgetrennt, und die Wasserphase noch viermal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden, nach Trocknung

- zu 3.4.4 -

über Na_2SO_4 , einrotiert. Bei der anschließenden Trocknung im Ölpumpenvakuum fiel ein schwach gelber Rückstand (298.6 mg , 77%) an, der nach GC aus 59 und 60 im Verhältnis 4/1 bestand. Ein Teil wurde durch zweimaliges Umkristallisieren gereinigt (n-Pentan/Chloroform) und ergab 59 .

8-Methyl-azacyclooctan-2-on (59)

^{1}H-NMR : 250 MHz , $CDCl_3$; δ = 1.17 (d, J=7Hz, 3H; CH_3), 1.20-1.95 (m, 8H; CH_2), 2.08-2.59 (m, 2H; $COCH_2$), 3.50-3.74 (m, 1H; CHNH), 5.53-5.72 (m, 1H; NH). Das Signal von CH_3 in 60 tritt bei δ = 1.10 auf .

IR : CCl_4 ; 3680, 3200, 3080 (NH), 1660 (CO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 141(9,M^+) , 113(3) , 112(1) , 99(11) , 98(7) , 84(3) , 81(3) , 71(4) , 70(6) , 69(6) , 56(10) , 55(22) , 44(100) , 43(10) , 42(16) , 41(17) .

GC : Reinheitsbestimmung, Bedingungen : 5m-WG-11-Glaskapillare, 0.3 mm Ø , Temp: 110 °C, FID: 280 °C, Injektortemp: 140 °C, Vordruck: 0.3-0.6 bar H_2 . Die spektroskopisch charakterisierte Substanz enthielt 94% 59 und 6% 60 .

$C_8H_{15}NO$ (141.2)

Beckmann-Umlagerung von 58

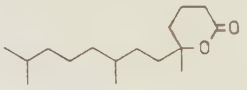
203.4 mg (1.4 mmol) 58 in 8 ml abs. Tetrachlormethan wurden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 500 mg (1.9 mmol) Triphenylphosphin versetzt und nach Zugabe weiterer 2 ml Lösungsmittel zum Sieden erhitzt. DC- und GC-Vergleich mit einer authentischen Probe (obiger Versuch) zeigten nach 1.5 h eine quantitative Reaktion unter Bildung von 59 und 60 an .

- zu 3.4.5 -

Baeyer-Villiger-Oxidation von 43

19.6 mg (0.08 mmol) 43 wurden unter Argon in 1 ml abs. Dichlormethan mit 35.0 mg (0.41 mmol) $NaHCO_3$ versetzt. 46.2 mg (0.27 mmol) m-Chlorperbenzoesäure wurden in 1 ml Dichlormethan zugesetzt, und unter DC-Kontrolle wurde insgesamt 160 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden (DC) . Die trübe Lösung wurde mit 20 ml Dichlormethan in einen Scheidetrichter übergeführt und mit 20 ml Natriumsulfitlösung ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde mit 15 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung und abschließend mit 15 ml H_2O gewaschen. Die vereinigten wässr. Phasen wurden mit 10 ml Dichlormethan rückextrahiert, die vereinigten org. Phasen dann über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum fiel ein Rückstand von etwa 20 mg an. Dieser wurde an 9 g Kieselgel (A-Säule, Petrolether/Essigester = 15/1) aufgetrennt. Neben einem Anteil an polareren Fraktionen wurden 10.1 mg (50%) 45 gewonnen.

6-Methyl-6-tetrahydrogeranyl-oxacyclohexan-2-on (45)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.86 (d, J=7Hz, 9H; CH_3), 1.00-2.10 (m, 19H) darin 1.38 (s, 3H; OC-CH_3), 2.37-2.61 (m, 2H; CH_2CO) .

IR : CCl_4 ; 1735 (CO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 254(0.4,M^+) , 239(0.7) , 221(0.2) , 141(1) , 128(6) , 126 (7) , 113(100) , 111(3) , 97(3) , 95(3) , 85(24) , 83(5) , 71(8) , 70 (14) , 69(15) , 57(14) , 56(17) , 55(24) , 43(36) , 41(21) .

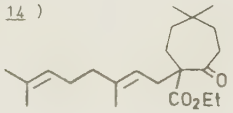
$C_{16}H_{30}O_2$ (254.2)

- zu 3.5.1.1 -

Alkylierung von 12

Unter Argon wurden 0.45 g (19 mmol) Natrium zu 5.9 ml abs. Toluol gegeben und zum Sieden erhitzt. Mit einem Ultra-Turrax wurde das Natrium zu feinem Sand zerschlagen. Nach Abkühlen der Suspension auf Raumtemp. wurden 3.28 g (16 mmol) β-Ketoester 12 in 12 ml abs. Benzol innerhalb von 2.5 h zugetropft. Nun wurde wieder zum Sieden erhitzt. Bereits nach 1 h war die Lösung von so zäher Konsistenz, daß nach dem Abkühlen zunächst noch 2 ml Benzol und erst dann 4.00 g (23 mmol) Geranylchlorid (11) in 2 ml Benzol rasch zugegeben wurden . Nun wurde wieder zum Sieden erhitzt und erneut 3 ml Benzol zugesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h wurde auf Raumtemp. abgekühlt und die schwarz-braune Lösung in 20 ml H_2O gegeben. Nach Abtrennung der Benzolphase wurde die Wasserphase zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden erneut mit 20 ml H_2O ausgeschüttelt. Nach Zugabe einer Spatelspitze NaCl löste sich die entstandene Emulsion. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde an 90 g Kieselgel (Chloroform/Petrolether = 1/1) getrennt und ergab 3.69 g (69%) 14 .

5,5-Dimethyl-2-ethoxycarbonyl-2-geranyl-cycloheptanon (14)



^{1}H-NMR : 250 MHz, $CDCl_3$; δ= 0.84 und 0.92 (2s, 6H; CH_3), 1.18 (t, J=7Hz, 3H; OCH_2CH_3), 1.24-1.83 (m, 15H) darin : 1.52 (s, 6H; 3'-CH_3 und 7'-CH_3) und 1.60 (s, 3H; CH_3-8), 1.83-2.18 (m, 4H; =CH-(CH_2)$_2$-C=), 2.25-2.41 (m, 2H; =CH-CH_2-C-), 2.48-2.65 (m, 2H; $COCH_2$), 4.10 und 4.105 (2q, J=7Hz, 2H; OCH_2), 4.88-5.10 (m, 2H; =CH).

^{13}C-NMR : 62.9 MHz, $CDCl_3$; δ= 14.1 (OCH_2CH_3), 16.2 (3'-CH_3), 17.7 (CH_3-8'), 25.7 (7'-CH_3), 26.6, 26.8, 28.5, 29.2, 32.9 ($C(CH_3)_2$), 33.6, 37.6, 38.6, 40.0 ($CH_2C(CH_3)$=), 61.1 (OCH_2), 63.1 (C-CO_2Et), 118.9 ($C(CH_3)$=CH), 124.2 ($(CH_3)_2$C=CH), 131.4 ($(CH_3)_2$C=), 138.6 (=$C(CH_3)$), 172.1 (CO_2Et), 209.6 (C=O) .

IR : CCl_4 ; 1730 (CO_2R), 1708 (CO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 348(3,M^+) , 305(1) , 303(3) , 287(2) , 279(23) , 275(2) , 239(2) , 233(2) , 231(2) , 212(12) , 205(51) , 191(19) , 177(9) , 167(10), 136(34) , 121(21) , 109(18) , 107(17) , 97(21) , 95(20) , 93(38) , 81(38), 69(100) , 53(35) , 43(30) , 41(90) .

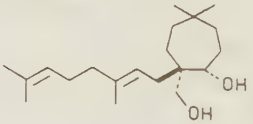
$C_{22}H_{36}O_3$ (348.3)

- zu 3.5.1.2 -

Reduktion von 14

Am Rückfluß wurden 0.32 g (8.4 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml abs. Ether etwa 30 min gekocht. Nach Abkühlen wurden 2.66 g (7.64 mmol) 14 in 3 ml abs. Ether zugetropft. 2 h wurde unter Rückfluß gerührt, dann, nach Abkühlen, das überschüssige $LiAlH_4$ mit 1 ml Essigester zerstört. Tropfenweise wurde nun eine gesättigte Ammoniumsulfatlösung zugesetzt, bis keine Trübung durch ausgefallenes Alaun mehr zu beobachten war. Die klare org. Phase wurde von der wässr. Suspension abgetrennt . Nach zweimaliger Extraktion der Wasserphase mit Ether wurden die vereinigten org. Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum verblieb ein Rückstand von 2.23 g. Die säulenchromatographische Trennung an 40 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 9/1) führte zu einer Gesamtmenge von 1.79 g (76%) 61 und 62 , die sich zu 88.3 mg (4%) 62 , 312.8 mg (13%) 61 und 1.391 g (59%) eines Gemisches von 61 und 62 aufteilten .

(1'RS,2SR)-5,5-Dimethyl-2-geranyl-2-hydroxymethyl-cycloheptanol (61)



^{1}H-NMR : 250 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.86 und 0.89 (2s, 6H; CH_3), 1.08-1.88 (m, 17H) darin: 1.60 (s, 3H; $=CCH_3$) und 1.69 (s, 6H; $=CCH_3$), 1.90-2.20 (m, 6H; $=C-CH_2$), 2.45-2.60 (dd, 1H), 3.06-3.18 (s, breit, 1H; OH), 3.41 und 3.51 (AB, J=11Hz, 2H; CH_2OH), 3.54-3.69 (s, breit, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H; CHOH), 5.08 (verbreitertes t, J=7.5Hz, 1H; CH=), 5.13 (verbreitertes t, J=7.5Hz, 1H; CH=).

IR : CCl_4 ; 3620 und 3580-3080 (OH) cm^{-1} .

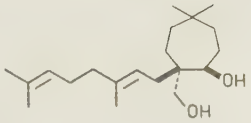
MS : m/z (%) = 308(<1,M^+) , 290(2) , 265(1) , 259(4) , 247(1) , 239(1) , 237(1) , 221(11) , 203(8) , 177(2) , 175(3) , 170(2) , 165(4) , 153(3), 147(6) , 137(5) , 136(4) , 135(9) , 123(15) , 122(11) , 121(8) , 111 (36) , 109(29) , 107(12) , 95(38) , 93(27) , 81(41) , 69(100) , 55(35) , 43(26) , 41(62) .

Schmp : 72 - 75 °C (Petrolether/Dichlormethan)

$C_{20}H_{36}O_2$ (308.3)

- zu 3.5.1.2 -

(1RS,2RS)-5,5-Dimethyl-2-geranyl-2-hydroxymethyl-cycloheptanol (62)



^{1}H-NMR : 250 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.88 (s, 6H; $C\underline{H}_3$), 1.05-1.87 (m, 17H) darin : 1.62, 1.65 und 1.68 (3s, 9H; $=CC\underline{H}_3$), 1.88-2.37 (m, 6H; $=CC\underline{H}_2$), 2.94 (s, breit, 1H; O$\underline{H}$), 3.16 (s, breit, 1H; O$\underline{H}$), 3.28-3.77 (m, 3H; C$\underline{H}$OH und $C\underline{H}_2$OH), 5.01-5.10 (m, 1H; C$\underline{H}$=), 5.24 (verbreitertes t, $\underline{J}$=7.5Hz, 1H; C$\underline{H}$=) .

IR : CCl_4 ; 3610 und 3600-3080 (OH) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 308(1,M^+), 290(1) , 259(2) , 221(3) , 203(2) , 177(3) , 170(10) , 167(23) , 153(4) , 152(4) , 137(6) , 136(4) , 135(6) , 123 (13) , 121(16) , 111(24) , 109(21) , 107(11) , 95(35) , 93(21) , 83(18), 81(31) , 69(100) , 55(32) , 43(22) , 41(67) .

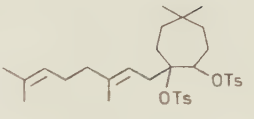
$C_{20}H_{36}O_2$ (308.3)

Tosylierung eines Gemisches von 61 und 62

303.4 mg (1.0 mmol) eines Gemisches von 61 und 62 (im Verhältnis 3/1) wurden in 3 ml abs. Pyridin unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0 °C mit 187.4 mg (1.0 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 5 h bei dieser Temp. gerührt. Dann stand der Ansatz 16 h bei 4 °C . Darauf wurde im Eisbad mit 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert und viermal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit je 15 ml der $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einrotieren wurde an der Ölpumpe vom restlichen Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (384 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 9/1) aufgetrennt und ergab 14.3 mg (4%) 177 , 42.1 mg (15%) 15 und 188.8 mg (68%) 63 . Ferner lagen noch etwa 120 mg Diolgemisch (61 und 62) vor, womit sich die Ausbeuteangaben auf effektiv reagiertes Edukt beziehen .

- zu 3.5.1.3 -

5,5-Dimethyl-2-geranyl-2-tosyloxymethyl-cycloheptyl-tosylat (177)



177

^{1}H-NMR : 250 MHz , $CDCl_3$; δ = 0.81 und 0.83 (2s, 6H; $C\underline{H}_3$), 1.08-2.15 (m, 23H) darin : 1.49, 1.60 und 1.67 (3s, 9H; =C-$C\underline{H}_3$), 2.47 (s, 6H; Ar-$C\underline{H}_3$), 3.66 und 3.70 (AB, J=10Hz, 2H; $C\underline{H}_2$OTs), 4.50-4.60 (m, 1H; $C\underline{H}$OTs), 4.83 (t), 4.95-5.20 (m, 2H; =$C\underline{H}$), 7.30-7.88 (2 AA'BB', 8H; aromat. $\underline{H}$) .

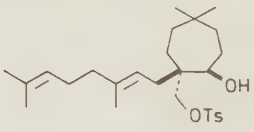
^{13}C-NMR : 62.9 MHz, $CDCl_3$; δ = 16.2 (3'-$\underline{C}H_3$) , 17.7 ($\underline{C}H_3$-8') , 21.6 (2 Ar-$\underline{C}H_3$) , 25.7 (2C, ua. 7'-$\underline{C}H_3$), 26.4 , 26.7 , 28.7 , 29.0 und 30.9 ($\underline{C}H_3$) , 32.3 ($(CH_3)_2\underline{C}$) , 34.2 , 36.9 , 40.2 ($\underline{C}H_2$-C(CH_3)=) , 44.5 ($\underline{C}$-CH_2OTs) , 73.7 ($\underline{C}H_2$OTs) , 86.0 ($\underline{C}$HOTs) , 118.2 ($\underline{C}$H=) , 124.2 ($\underline{C}$H=) , 127.7 (2 aromat. $\underline{C}$) , 128.1 (2 aromat. $\underline{C}$) , 129.9 (4 aromat. $\underline{C}$) , 131.5 ($(CH_3)_2\underline{C}$=) , 133.1 (2 aromat. $\underline{C}$) , 138.9 ($\underline{C}$(CH_3)=) , 144.8 (2 aromat. C) .

IR : CCl_4 ; 3100-3000 (=CH), 1600 und 1500 (C=C), 1370, 1190 und 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : kein Ergebnis (schlechte Verdampfbarkeit der Substanz) .

$C_{34}H_{48}O_6S_2$ (616.3)

(1RS,2RS)-5,5-Dimethyl-2-geranyl-2-tosyloxymethyl-cycloheptanol (15)



^{1}H-NMR : 250 MHz , $CDCl_3$; δ = 0.83 und 0.88 (2s, $C\underline{H}_3$), 0.95-1.55 (m, 8H; $C\underline{H}_2$), 1.56, 1.58 und 1.67 (3s, 9H; =$CC\underline{H}_3$), 1.78-2.22 (m, 6H; =$CC\underline{H}_2$), 2.45 (s, 3H; Ar$C\underline{H}_3$), 2.58 (s, breit, 1H; O$\underline{H}$), 3.52-3.62 (m, 1H; $C\underline{H}$OH), 3.86 und 4.02 (AB, J=10Hz, 2H; $C\underline{H}_2$OTs), 4.94-5.15 (m, 2H; =$C\underline{H}$), 7.33-7.88 (AA'BB', 4H; aromat. $\underline{H}$) .

^{13}C-NMR : 62.9 MHz, $CDCl_3$; δ = 16.2 (3'-$\underline{C}H_3$), 17.7 ($\underline{C}H_3$-8'), 21.6 (Ar-$\underline{C}H_3$), 24.9, 25.7 (7'-$\underline{C}H_3$), 26.6, 28.1, 29.7 und 31.1 ($\underline{C}H_3$), 32.5 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 32.9, 34.1, 35.7, 40.2 ($\underline{C}H_2$-C(CH_3)=), 45.0 ($\underline{C}CH_2$OTs), 72.8 ($\underline{C}H_2$OTs), 75.6 ($\underline{C}$HOH), 119.2 (=$\underline{C}$H), 124.2 (=$\underline{C}$H), 128.1 (2 aromat. $\underline{C}$), 129.9 (2 aromat. $\underline{C}$), 131.6 ($(CH_3)_2\underline{C}$=), 133.1 (1 aromat. $\underline{C}$), 139.0 ($\underline{C}$(CH_3)=), 144.8 (aromat. $\underline{C}$) .

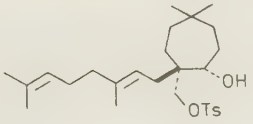
- zu 3.5.1.3 -

IR : CCl_4 ; 3630-3300 (OH), 3100-3000 (=CH), 1600 und 1500 (C=C), 1380, 1190 und 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 462(1,M^+) , 447(2) , 444(3) , 419(4) , 379(2) , 324(5) , 290(8) , 272(12) , 257(6) , 229(6) , 207(7) , 203(9) , 189(8) , 177 (12) , 172(17) , 161(12) , 155(19) , 136(23) , 135(20) , 122(31) , 109 (55) , 107(50) , 91(91) , 81(58) , 69(100) .

$C_{27}H_{42}O_4S$ (462.4)

(1RS,2SR)-5,5-Dimethyl-2-geranyl-2-tosyloxymethyl-cycloheptanol (63)



^{1}H-NMR : 250 MHz, $CDCl_3$; δ= 0.83 und 0.85 (2s, 6H; $C\underline{H}_3$), 1.04-1.83 (m, 17H) darin: 1.56, 1.58 und 1.67 (3s, 9H; $=CC\underline{H}_3$), 1.85-2.20 (m, 6H; $=CC\underline{H}_2$), 2.46 (s, 3H; $ArC\underline{H}_3$), 3.53-3.62 (m, 1H; C<u>H</u>OH), 3.75 und 4.02 (AB, J=10Hz, 2H; $C\underline{H}_2OTs$), 4.92-5.07 (m, 2H; =C<u>H</u>), 7.29-7.84 (AA'BB', 4H; aromat. <u>H</u>) .

^{13}C-NMR : 62.9 MHz, $CDCl_3$; δ= 16.2 (3'-$\underline{C}H_3$), 17.8 ($\underline{C}H_3$-8'), 21.6 ($Ar\underline{C}H_3$), 25.7 (2C, ua. 7'-$\underline{C}H_3$), 26.6, 27.1, 28.8, 29.4 und 31.3 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 32.3 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 34.1, 37.4, 40.2 ($\underline{C}H_2C(CH_3)=$), 44.4 ($\underline{C}CH_2OTs$), 75.9 (2C, $\underline{C}H_2OTs$ und C<u>H</u>OH), 119.0 (=C<u>H</u>), 124.2 (=$\underline{C}$H), 128.0 (2 aromat. <u>C</u>), 129.8 (2 aromat. <u>C</u>), 131.4 ($(CH_3)_2\underline{C}=$), 133.1 (aromat. <u>C</u>), 138.2 ($\underline{C}(CH_3)=$), 144.8 (aromat. <u>C</u>) .

IR : CCl_4 ; 3620-3250 (OH), 3100-3000 (=CH), 1600 und 1500 (C=C), 1380, 1190 und 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 462(0.7, M^+) , 419(1) , 393(1) , 324(1) , 290(4) , 272 (3) , 229(4) , 221(10) , 203(16) , 161(8) , 153(16) , 140(13) , 136 (11) , 135(17) , 123(15) , 122(17) , 121(14) , 109(31) , 107(27) , 95 (50) , 93(34) , 91(42) , 81(45) , 69(100) , 55(33) , 43(32) , 41(56) .

$C_{27}H_{42}O_4S$ (462.4)

- zu 3.5.1.3 -

Unter den gleichen Bedingungen wurden 1.075 g (3.5 mmol) eines Gemisches von 61 und 62 mit 0.87 g (4.6 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt. Die Trennung ergab dann folgende Produktverteilung: 222.5 mg (12%) 177 , 267.6 mg (17%) 15 und 550.2 mg (34%) 63 .

Dünnschichtkontrollierte Durchführung der Tosylierung ergab, daß sich aus dem Diolgemisch 61 und 62 das Monotosylat 63 rascher bildet als 15 .

Tosylierung von 61

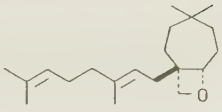
2.1 mg (0.007 mmol) 61 wurden bei 0 °C in einem Injektionsfläschchen mit 0.3 ml Pyridin und 2.0 mg (0.01 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid gerührt. Nach 6 h wurde noch 24 h bei 4 °C stehengelassen. Nach Zugabe von 2 Tropfen 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung wurden 2 ml Ether zugesetzt und dann fünfmal mit wenig H_2O ausgeschüttelt. Aus der eingedampften Etherphase wurde dünnschichtchromatographisch gegen eine Mischfraktion aus beiden Monotosylaten aufgetragen. Damit konnte die Bildung von 63 aus 61 nachgewiesen werden .

Reaktion von 63 mit dem Dimethylsulfinylcarbanion

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 509.2 mg (1.1 mmol) 63 in 7 ml abs. Dimethylsulfoxid gerührt. Dann wurden 1.8 ml (2.6 mmol) Natrium-dimethylsulfinylcarbanion (NaH/DMSO-Lösung vom Gehalt 1.48 $mol \cdot l^{-1}$) tropfenweise zugegeben und 45 min umgesetzt. Nach dem Zusatz von 0.6 ml tert.-Butanol wurde noch 3 h bei Raumtemp. gerührt und darauf mit 8 ml Eiswasser gequencht. Die hellbraune Lösung wurde in 30 ml verd. NaCl-Lösung eingegeben und dreimal mit je 30 ml eines n-Pentan/Ether-Gemisches (2/1) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde abschließend mit 20 ml halbges. und darauf mit 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen . Nach Trocknung über Na_2SO_4 wurde im Wasserstrahlvakuum einrotiert und im Ölpumpenvakuum vom restlichen Lösungsmittel befreit. Es fiel ein dünnschichtchromatographisch einheitlicher Rückstand von 285.8 mg (90%) 68 an .

- zu 3.5.2 -

(1RS,7SR)-4,4-Dimethyl-1-geranyl-8-oxabicyclo-[5.2.0]-nonan (68)



^{1}H-NMR : 250 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.93 und 1.08 (2s, 6H; $C\underline{H}_3$), 1.12-1.78 (m, 15H) darin : 1.59, 1.67 und 1.70 (3"s", Homoallyl-kopplung, 9H; $=CC\underline{H}_3$), 1.78-2.18 (m, 4H; $=CC\underline{H}_2$), 2.51 und 2.79 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB} =12.5Hz, 2H; $=C-C\underline{H}_2-C-$), 3.93 (H_B in AB, $\underline{J}$=5Hz, 1H) und 4.25 (H_A in AB, $\underline{J}$=5Hz, $\underline{J}'$=1.8Hz, 1H; $C\underline{H}_2O$), 4.97-5.12 (m, 3H; $=C\underline{H}$ und $C\underline{H}$-O , X-Teil des ABX-Systems verdeckt) .

IR : CCl_4 ; 965 (CO, Oxetan) cm^{-1} .

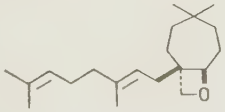
MS : m/z (%) = 259(1, [M - OCH_3]$^+$) , 222(1) , 221(1) , 218(1) , 208(2) , 207(2) , 191(4) , 177(6) , 149(3) , 135(8) , 123(24) , 121(14) , 109 (26) , 107(22) , 95(39) , 93(24) , 81(48) , 69(100) .

$C_{20}H_{34}O$ (290.3)

Reaktion von 15 mit dem Dimethylsulfinylcarbanion

50 mg (0.11 mmol) 15 wurden in 2.5 ml abs. Dimethylsulfoxid mit 0.09 ml (0.14 mmol) Natrium-dimethylsulfinylcarbanion (NaH/DMSO-Lösung vom Gehalt 1.48 $mol \cdot l^{-1}$) umgesetzt. Die Durchführung der Reaktion entsprach der beim Isomeren 63 . Es wurde ein Rückstand von 25 mg erhalten, der an 8 g Kieselgel (Petrolether/Essig-ester = 10/1) chromatographiert wurde . 12.6 mg (40%) 67 fielen an .

(1RS,7RS)-4,4-Dimethyl-1-geranyl-8-oxabicyclo-[5.2.0]-nonan (67)



^{1}H-NMR : 250 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.90 und 1.01 (2s, 6H; $C\underline{H}_3$), 1.06-1.80 (m, 17H) darin : 1.60, 1.64 und 1.68 (3"s", Homoallylkopp-lung, 9H; $=CC\underline{H}_3$), 1.80-2.18 (m, 4H; $=CC\underline{H}_2$), 2.25-2.50 (m, 2H; $=C-C\underline{H}_2-C$), 4.23 (H_B in AB, $\underline{J}$=7.5Hz, $\underline{J}'$=4.8Hz, 1H) und 4.35 (H_A in AB, $\underline{J}$=7.5Hz, 1H; $C\underline{H}_2O$), 4.38-4.51 (m, 1H; $C\underline{H}O$), 5.01-5.17 (m, 2H; $=C\underline{H}$) .

- zu 3.5.3 -

IR : CCl_4 ; 3100-3000 (=CH), 2720 (w), 1725 (w), 1350, 1195 und 1185 (Tosylat-Verunrein.), 980 (CO, Oxetane) cm^{-1} .

MS : m/z (% , Hochauflösungsexperiment) = 290(1, $C_{20}H_{34}O$, M^+), 275(1, $C_{19}H_{31}O^+$) , 259(1, $C_{19}H_{31}^+$), 257(0.8, $C_{19}H_{29}^+$) , 247(0.8, $C_{17}H_{27}O^+$) , 245(0.7, $C_{18}H_{29}^+$) , 221(1,$C_{15}H_{25}O^+$) , 219(1, $C_{15}H_{23}O^+$) , 208(5, $C_{14}H_{24}O^+$) , 207(4, $C_{14}H_{23}O^+$) , 191(4, $C_{14}H_{23}^+$) , 189(3, $C_{14}H_{21}^+$), 177(83, $C_{13}H_{21}^+$) , 163(4, $C_{12}H_{19}^+$) , 153(5, $C_{10}H_{17}O^+$) , 135(9, $C_{10}H_{15}^+$) , 123(23, $C_9H_{15}^+$) , 121(13, $C_9H_{13}^+$) , 109(27) , 107(26) , 95(35) , 93(27) , 81(56) , 69(100) , 55(39) , 43(33) , 41(91) .

$C_{20}H_{34}O$ (290.3)

Thermische Spaltung von 68

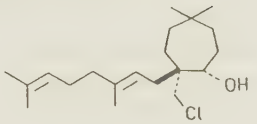
2 mg (0.007 mmol) 68 wurden im 1-ml-Injektionsfläschchen in 0.5 ml Benzol gelöst und auf 80 °C erhitzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 46 h wurde die Temp. auf 100 °C erhöht und weitere 48 h gerührt. Neben großen Mengen nicht umgesetzten Eduktes lag eine Vielzahl an Substanzen vor.

Reaktion von 68 mit Bis-rhodium-dicarbonylchlorid

48.5 mg (0.17 mmol) 68 wurden mit 7 mg (0.018 mmol) Bis-rhodium-dicarbonylchlorid in 15 ml abs. Benzol zum Sieden erhitzt. Bereits nach 15 min färbte sich die schwach gelb-orange Lösung intensiv braun-rot .Dünnschichtchromatographisch konnte dennoch nach 2 h keine Reaktion festgestellt werden (Die starke Färbung tritt bei einfachem Erhitzen von 68 in Benzol nicht auf .) . Daraufhin wurden weitere 25 mg (0.064 mmol) Reagenz zugesetzt. Weitere 90 h wurde am Rückfluß erhitzt. Nach Einengen wurde der Rückstand an 9 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 9/1) chromatographiert . 10 mg (18%) 69 wurden isoliert .

- zu 3.5.3 -

(1RS,2RS)-2-Chlormethyl-4,4-dimethyl-2-geranyl-cycloheptanol (69)



^{1}H-NMR : 250 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.90 (s, 6H; CH_3), 0.92-1.85 (m, 17H) darin : 1.59, 1.62, 1.64 und 1.69 (4s), 1.90-2.37 (m, 6H; $=CCH_2$), 3.46 und 3.67 (AB, J=10Hz, 2H; CH_2Cl), 3.69-3.81 (m, 1H; CHOH), 5.00-5.20 (m, 2H; =CH) .

IR : CCl_4 ; 3630-3300 (OH) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 328(1,M^+ mit ^{37}Cl) , 326(1,M^+ mit ^{35}Cl) , 308(1) , 290(1) , 283(3) , 265(1) , 259(1) , 257(1) , 255(1) , 241(2) , 239(7) , 217(2) , 215(5) , 203(3) , 197(4) , 171(8) , 149(8) , 143(6) , 137(9) , 135(11), 129(14) , 123(15) , 121(11) , 111(14) , 109(29) , 107(19) , 95(34) , 93(28) , 81(54) , 69(100) , 55(48) , 43(75) , 41(82) .

$C_{20}H_{35}ClO$ (326.2)

Reaktion von 68 mit Norbornadien-rhodium-(I)-chlorid

Nach dem Verfahren von Wilkinson et al.[107] wurde das orange-kristalline Reagenz in einer Ausbeute von 16% dargestellt.

40 mg (0.14 mmol) 68 wurden in einem 2-ml-Injektionsfläschchen unter Argon mit 4.0 mg (0.008 mmol) Norbornadien-rhodium-(I)-chlorid in 1 ml abs. Benzol 17 h bei einer Badtemperatur von 50 °C umgesetzt. In der DC wurde keine Veränderung beobachtet. Auch die Temperaturerhöhung auf 70 °C in den folgenden 24 h führte zu keiner Änderung in der DC .

- zu 3.5.3 -

Reaktion von 68 mit in situ erzeugtem Zirkonocen

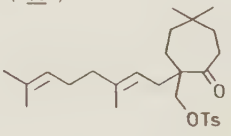
48.8 mg (0.17 mmol) 68 wurden mit etwa 0.5 ml abs. Deuterobenzol (C_6D_6) in einem ^{13}C-NMR-Röhrchen mit einer etwa gleichvolumigen Lösung von 120 mg (0.32 mmol) Dicyclopentadienyl-diphenylzirkon in Deuterobenzol versetzt. Es wurde ein ^1H-NMR-Spektrum aufgenommen. Die Lösung wurde 2 h mit einer Hg-Hochdrucklampe (Philips HPK 125) bestrahlt. Die charakteristische Verfärbung der Lösung war nicht aufgetreten. Das ^1H-NMR Spektrum zeigte Edukt, zersetztes Reagenz, Benzol und kein Biphenyl an, welches bei der Zirkonocen-Bildung entstehen sollte. Die DC wies im Ansatz in der Hauptmenge unumgesetztes Edukt aus .

35.0 mg (0.12 mmol) 68 wurden bei gleicher Durchführung wie oben mit etwa dem zweifachen Überschuß an Dicyclopentadienyl-diphenylzirkon über 6 h bestrahlt. Es lag das gleiche Ergebnis wie beim ersten Versuch vor .

Oxidation eines Gemisches von 15 und 63

Zu einer Lösung von 110.0 mg (0.24 mmol) eines Gemisches von 15 und 63 in 6 ml Dichlormethan wurden 130.0 mg (0.60 mmol) Pyridiniumchlorochromat gegeben und 3.5 h bei Raumtemp. gerührt. Mit 6 ml abs. Ether wurde abdekantiert und der schwarz-ölige Rückstand 20h mit weiteren 6 ml abs. Ether gerührt. Das Granulat wurde an 10 g Kieselgel (Filtriersäule) abgetrennt und sorgfältig mit 250 ml Ether gewaschen. Die org. Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand getrocknet. Es fielen 102.2 mg (93%) 70 an .

5,5-Dimethyl-2-geranyl-2-tosyloxymethyl-cycloheptanon (70)



^1H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.87 und 0.97 (2s, 6H; $C\underline{H}_3$), 1.00-2.78 (m, 25H) darin : 1.51, 1.59 und 1.68 (3s, 9H; $=CC\underline{H}_3$) und 2.43 (s, 3H; $ArC\underline{H}_3$), 3.96 und 4.09 (AB, J=10Hz, 2H; $C\underline{H}_2OTs$), 4.58-5.20 (m, 2H; $=C\underline{H}$), 7.12-7.84 (AA'BB', 4H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1700 (CO), 1600 und 1500 (C=C), 1380, 1190 und 1180 (SO_2) cm^{-1} .

- zu 3.5.4.2 -

MS : m/z (%) = 460(<1,M^+) , 418(<1) , 405(1) , 391(1) , 351(1) , 324(2) , 288(9) , 270(60) , 255(23) , 214(28) , 201(30) , 199(27) , 172(51) , 171(43) , 157(28) , 143(33) , 129(33) , 106(38) , 91(82) , 69(67) , 55(66) , 41(100) .

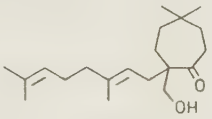
$C_{27}H_{40}O_4S$ (460.4)

Reaktion von 70 mit Kaliumhydroxid

80 mg (0.17 mmol) 70 wurden bei Raumtemp. in 3 ml Dimethylsulfoxid mit 207 mg (1.80 mmol) Kalium-tert-butylat und 0.1 ml H_2O versetzt und 3 h gerührt . Danach wurde in 8 ml H_2O eingegeben und solange tropfenweise mit 6 N HCl versetzt, bis die Lösung schwach sauer war. Mit Chloroform wurde extrahiert und dann die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an 8 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 9/1) getrennt. Es lagen 22 mg (40%) 178 vor.

5,5-Dimethyl-2-geranyl-2-hydroxymethyl-cycloheptanon (178)

^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.85-2.70 (m, 30H) darin : 0.96 (2s, 6H; $C\underline{H}_3$), 3.45 und 3.78 (AB, J=11Hz, 2H; $C\underline{H}_2OH$), 4.83-5.30 (m, 2H; $=C\underline{H}$) .



178

IR : CCl_4 ; 3650-3300 (OH), 1690 (CO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 306(3,M^+) , 288(7) , 275(10) , 237(13) , 219(18) , 191 (18) , 177(7) , 170(30) , 127(27) , 109(33) , 95(35) , 93(28) , 81(53), 69(100) , 55(37) , 43(31) , 41(88) .

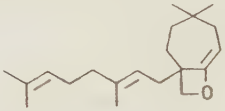
$C_{20}H_{34}O_2$ (306.3)

- zu 3.5.4.2 -

Reaktion von 70 mit Natriummethylat

28 mg (1.21 mmol) Natrium wurden unter Argon in 2.6 ml abs. Methanol gegeben und mit 220.1 mg (0.48 mmol) 70 in 0.5 ml abs. Methanol versetzt . 2.5 h wurde bei einer Badtemp. von 95 °C umgesetzt. Da (nach DC) noch Edukt vorhanden war, wurde weitere Natriummethylatlösung (10.6 mg Natrium in 0.75 ml abs. Methanol) zugegeben. Es wurde noch 9.5 h bei einer Badtemp. von 95 °C umgesetzt, dann weitere 13.5 h bei 77 °C (kein Edukt mehr in der DC) . Nach dem Abkühlen wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt . 2 ml Ether und 9 ml verd. Ammoniumchloridlösung (28 mg NH_4Cl) wurden zugesetzt und die wässr. Phase viermal mit je 18 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und zu einem Rückstand von 152.3 mg eingeengt. Dieser wurde im Ölpumpenvakuum vom restl. Lösungsmittel befreit. Die chromatographische Trennung erfolgte an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 50/1) und ergab 49.2 mg (35%) 71 , 27.8 mg (20%) 72 und 25.3 mg (19%) 73 .

4,4-Dimethyl-1-geranyl-8-oxabicyclo-[5.2.0]-nona-6-en (71)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.90 und 0.99 (2s, 6H; CH_3), 1.15-2.40 (m, 19H), 2.40-2.89 (d, J=10Hz, 2H; =CH-CH_2-C-), 4.28 (s, 2H; CH_2O), 4.52 (dd, J=10Hz, J'= 4Hz, 1H; O-C=CH), 4.86-5.28 (m, 2H; =CH) .

IR : CCl_4 ; 3100-3000 (=CH), 1720 (CO, Verunr.), 1100 und 945 (COC) cm^{-1}.

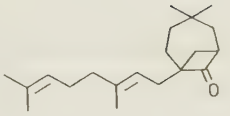
MS : m/z (%) = 290(3)• , 288(6,M^+) , 257(4) , 221(3) , 219(3) , 207(2) , 191(2) , 189(5) , 187(7) , 175(6) , 136(8) , 135(10) , 123(10) , 121(62), 109(20) , 107(20) , 105(15) , 98(19) , 95(37) , 81(31) , 69(100) , 55 (73) , 43(17) , 41(97) .

$C_{20}H_{32}O$ (288.2)

• Ob m/z = 290 und m/z = 221 zu einem in geringer Menge vorhandenen Dihydroprodukt gehören, oder erst bei der MS-Untersuchung durch Wasserstoffaufnahme gebildet werden, wurde nicht untersucht. Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 70 gibt es keinen Hinweis auf eine Verunreinigung, jedoch sei auf die Bande bei 1720 cm^{-1} im IR-Spektrum hingewiesen .

- zu 3.5.4.2 -

4,4-Dimethyl-1-geranyl-bicyclo-[4.1.1]-octan-7-on (72)



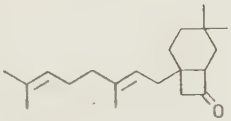
^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.85 und 1.02 (2s, 6H; $C\underline{H}_3$) , 1.10-1.95 (m, 17H), 1.95-2.38 (m, 6H; $=CC\underline{H}_2$), 2.90-3.30 (m, 1H; $C\underline{H}CO$), 4.88-5.25 (m, 2H; $=C\underline{H}$) .

IR : CCl_4 ; 1770 (C=O im Vierring) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 288(4,M^+), 273(1) , 260(1) , 245(2) , 231(1) , 220(2) , 219 (3) , 218(1) , 217(2) , 206(1) , 205(1) , 204(1) , 203(1) , 201(1) , 191 (2) , 190(1) , 189(1) , 177(2) , 175(2) , 163(2) , 151(6) , 149(4) , 137 (6) , 136(4) , 135(7) , 123(27) , 121(10) , 109(12) , 107(16) , 105(7) , 95(22) , 93(20) , 91(9) , 81(49) , 79(13) , 69(100) , 55(27) , 43(10) , 41(73) .

$C_{20}H_{32}O$ (288.2)

4,4-Dimethyl-1-geranyl-bicyclo-[4.2.0]-octan-7-on (73)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.93 (s, 6H; $C\underline{H}_3$), 1.10-1.90 (m, 15H; $C\underline{H}_2$ und $=CC\underline{H}_3$), 1.90-2.50 (m, 6H; $=CC\underline{H}_2$), 2.72 (s, breit, 2H; $CO-C\underline{H}_2$), 3.25-3.38 (m, 1H; $CO-C\underline{H}$), 4.90-5.35 (m, 2H; $=C\underline{H}$) .

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1780 (C=O im Vierring) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 288(6,M^+) , 275(1) , 273(1) , 251(1) , 246(5) , 245(2) , 231(8) , 219(5) , 203(9) , 191(5) , 184(3) , 177(17) , 175(7) , 163(5) , 151(8) , 137(5) , 135(10) , 123(62) , 121(27) , 109(31) , 107(35) , 95 (31) , 93(28) , 81(49) , 69(100) , 55(37) , 43(19) , 41(90) .

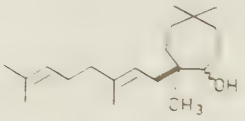
$C_{20}H_{32}O$ (288.2)

- [illegible] -

Reduktion eines Gemisches von 15 und 63

85.4 mg (2.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 2 ml abs. Tetrahydrofuran bei Raumtemp. mit 701.2 mg Produktgemisch aus der Tosylierung, welches 490.7 mg (1.06 mmol) 15 und 63 enthielt, in 4 ml abs. THF versetzt. Nach 15 min wurde die Suspension 3 h zum leichten Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 2 ml Essigester innerhalb von 15 min tropfenweise zugegeben und die Lösung dann auf 0 °C gekühlt. Nun wurde solange ges. wässr. Ammoniumsulfatlösung zugesetzt, bis ein unrührbares Gemisch entstanden war. Mit 20 ml Ether und 20 ml H_2O wurde in einen Scheidetrichter übergeführt, die org. Phase abgetrennt und die Wasserphase noch dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und im Ölpumpenvakuum vom restl. Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (462.4 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 15/1) getrennt und lieferte 256.7 mg [illegible] 65 .

2-Geranyl-2,5,5-trimethyl-cycloheptanol (65)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.89 (s, 6H; $C(CH_3)_2$), 0.95 (s,3H; CH_3), 1.10-1.90 (m, 18H; $=CCH_3$, CH_2 und OH), 1.90-2.41 (m, 6H; $=CCH_2$), 3.22-3.53 (m, 1H; CHOH), 4.90-5.42 (m, 2H; =CH) .

IR : CCl_4 ; 3600 und 3590-3400 (OH), 3080-3000 (=CH) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 292(1,M^+) , 274(1) , 249(2) , 231(2) , 221(1) , 205(22) , 181(1) , 163(2) , 155(4) , 154(12) , 149(4) , 137(31) , 136(3) , 135 (5) , 125(6) , 123(15) , 111(11) , 109(16) , 107(9) , 97(11) , 95(87) , 93(12) , 83(13) , 81(38) , 71(13) , 69(100) , 57(12) , 55(34) , 43(23), 41(60) .

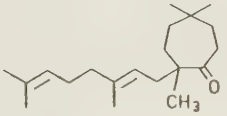
[illegible] 292.5

- zu 3.5.5.2 -

Oxidation von 65

Zu 224.3 mg (0.77 mmol) 65 in 5 ml Dichlormethan wurden 382.6 mg (1.78 mmol) Pyridiniumchlorochromat gegeben und bei Raumtemp. 5 h gerührt. Nach Zusatz von 5 ml abs. Ether wurde abdekantiert und der klebrig-schwarze Rückstand über Nacht mit 6 ml abs. Ether zum feinen Granulat verrührt, welches über 6 g Kieselgel abfiltriert werden konnte. Mit 150 ml Ether wurde nachgewaschen und abschließend mit wenig Essigester. Nach Eindampfen im Wasserstrahlvakuum wurde an der Ölpumpe getrocknet. Es fielen 212.7 mg (96%) 66 an .

2-Geranyl-2,5,5-trimethyl-cycloheptanon (66)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.91, 0.96 und 1.00 (3s, 9H; $C\underline{H}_3$), 1.18-1.54 (m, 6H; $C\underline{H}_2$), 1.55 (s, 6H) und 1.65 (s, 3H; $=CC\underline{H}_3$), 1.95-2.68 (m, 8H; $=CC\underline{H}_2$), 4.88-5.20 (m, 2H; $=C\underline{H}$) .

IR : CCl_4 ; 1700 (CO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 290(8,M^+) , 247(1) , 221(35) , 219(2) , 208(1) , 207(1) , 203(20) , 191(1) , 189(1) , 186(1) , 181(6) , 163(5) , 154(42) , 147 (5) , 143(3) , 137(13) , 135(7) , 133(6) , 125(10) , 123(10) , 122(11) , 121(9) , 111(11) , 109(29) , 107(15) , 98(26) , 97(22) , 95(33) , 93 (16) , 81(46) , 71(14) , 69(100) , 67(22) , 55(52) , 43(60) , 41(98) .

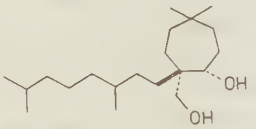
$C_{20}H_{34}O$ (290.3)

Hydrierung von 61

2.017 g (6.55 mmol) 61 wurden mit 98.7 mg (2.5 Gew.%) Platindioxid als Katalysator in 25 ml Essigester unter Zusatz eines Tropfens halbkonz. Essigsäure bei Raumtemp. hydriert. Nach 15 h (DC-Kontrolle) wurde die Lösung abdekantiert und der Katalysator abfiltriert. Mit 2 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung wurde ausgeschüttelt, diese mit Essigester rückextrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wurde einrotiert und an der Ölpumpe zum gelblich-weißen Rückstand (1.878 g , 93%) getrocknet .

- zu 3.5.5.3 -

(1RS,2RS)-5,5-Dimethyl-2-hydroxymethyl-2-tetrahydrogeranyl-cycloheptanol (79)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.78-1.00 (d und 2s, 15H; $C\underline{H}_3$), 1.00-2.40 (m, 20H; C$\underline{H}$ und $C\underline{H}_2$), 2.40-3.20 (m, 2H; O$\underline{H}$), 3.44 und 3.62 (AB, $\underline{J}$=10Hz, 2H; $C\underline{H}_2OH$), 3.60-3.82 (dd, $\underline{J}$=10Hz, $\underline{J}'$=3Hz, 1H; C$\underline{H}$OH).

IR : CCl_4 ; 3600 und 3540-3100 (OH) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 312(<1,M^+), 295(3) , 292(2) , 282(1) , 281(4) , 279(2) , 277(1) , 276(4) , 264(1) , 263(1) , 262(3) , 261(14) , 225(2) , 221(1) , 189(3) , 181(4) , 179(2) , 177(2) , 166(3) , 163(7) , 154(12) , 153(13), 151(6) , 150(11) , 137(10) , 135(8) , 126(18) , 125(10) , 123(17) , 121(7) , 111(28) , 109(36) , 99(56) , 97(31) , 95(50) , 83(49) , 81(79), 69(100) , 57(66) , 55(85) , 43(93) , 41(64) . Verunr : m/z = 310 (<1)

Schmp : 102 - 105 °C (Dichlormethan/Petrolether)

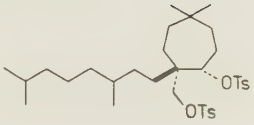
$C_{20}H_{40}O_2$ (312.3)

Tosylierung von 79

1.7844 g (5.76 mmol) ungereinigtes Produkt aus der Hydrierung von 61 wurden in 25 ml abs. Pyridin unter Argon auf - 20 °C gekühlt und mit 1.3163 g (6.9 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Bei dieser Temp. wurde 66 h umgesetzt. Dann wurde die Temp. auf 0 °C erhöht,und 5 ml einer 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung zugegeben. Die Lösung wurde in einen Scheidetrichter übergeführt und, nach Zusatz von weiteren 15 ml $NaHCO_3$-Lösung, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit 10 ml $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Restliches Pyridin wurde durch mehrmaliges Abziehen mit Toluol entfernt. Es fiel ein Rückstand von 2.6796 g an. 234.4 mg dieses Rückstandes wurden an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/ Essigester = 12/1, dann 10/1,dann 4/1) aufgetrennt und ergaben 23.0 mg (9%) 85 , 19.5 mg (6%) 84 und 86.3 mg (37%) 80 .

- zu 3.5.5.3 -

(1RS,2RS)-5,5-Dimethyl-2-tetrahydrogeranyl-2-tosyloxymethyl-cycloheptyl-tosylat (84)



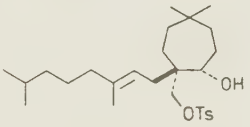
^{1}H-NMR : 80MHz, $CDCl_3$; δ = 0.84 (s, 6H; CH_3), 0.88 (d, J=7Hz, 9H; $CHCH_3$), 1.00-2.12 (m, 20H; CH und CH_2), 2.45 (s, 6H; $ArCH_3$), 3.55-3.90 (m, 2H; CH_2OTs), 4.40-4.65 (m, 1H; CHOTs), 7.18-7.88 (2 AA'BB', 8H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3100-3000 (=CH), 1600 und 1500 (C=C), 1380, 1190 und 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : kein Ergebnis (schlechte Verdampfbarkeit der Substanz) .

$C_{34}H_{52}O_6S_2$ (620.3)

(1RS,2RS)-5,5-Dimethyl-2-(6',7'-dihydrogeranyl)-2-tosyloxymethyl-cycloheptanol (85)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.87 (s, 6H; CH_3), 0.90 (d, J=7Hz, 6H; $CHCH_3$), 1.00-2.30 (m, 21H; CH, CH_2, OH und $=CCH_3$), 2.45 (s, 3H; $ArCH_3$), 3.40-3.70 (m, 1H; CHOH), 3.79 und 4.05 (AB, J=10Hz, 2H; CH_2OTs), 4.86-5.15 (verbreitertes t, J=7.5Hz, 1H; =CH), 7.22-7.91 (AA'BB', 4H; aromat. H) .

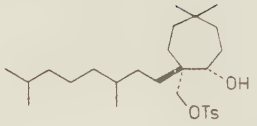
IR : CCl_4 ; 3640-3300 (OH), 3100-3000 (=CH), 1600 und 1500 (C=C), 1380, 1190 und 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 464(1,M^+), 449(3) , 381(4) , 380(14) , 379(62) , 324(1) , 293(1) , 292(10) , 277(5) , 274(4) , 259(3) , 207(73) , 189(47) , 172 (27) , 155(20) , 149(53) , 136(15) , 132(27) , 109(43) , 197(48) , 95 (59) , 91(89) , 83(43) , 81(63) , 69(100) , 55(81) , 43(86) , 41(76) .

$C_{27}H_{44}O_4S$ (464.3)

- zu 3.5.5.3 -

(1RS,2RS)-5,5-Dimethyl-2-tetrahydrogeranyl-2-tosyloxymethyl-cycloheptanol (80)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.86 (s, 6H; CH_3), 0.88 (d, J=7Hz, 9H; $CHCH_3$), 1.00-2.10 (m, 22H; CH, CH_2 und OH), 2.45 (s, 3H; $ArCH_3$), 3.45-3.70 (m, 1H; CHOH), 3.80 und 4.04 (AB, J=9.6Hz, 2H; CH_2OTs), 7.25-7.89 (AA'BB', 4H; aromat. H).

IR : CCl_4 ; 3640-3200 (OH), 3100-3000 (=CH), 1600 und 1500 (C=C), 1380, 1190 und 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 466(1,M^+) , 451(1) , 295(13) , 282(12) , 280(6) , 277(20) , 261(5) , 236(2) , 191(6) , 173(13) , 163(20) , 155(12) , 154(25) , 153 (30) , 150(33) , 137(12) , 126(46) , 111(37) , 109(40) , 107(22) , 99 (86) , 95(59) , 91(60) , 83(52) , 81(95) , 71(56) , 69(100) , 57(85) , 55(61) , 43(89) , 41(57) .

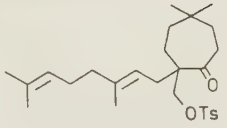
$C_{27}H_{46}O_4S$ (466.4)

Oxidation von 80

402.7 mg Produktgemisch aus der Tosylierung, welches etwa 160 mg (0.34 mmol) 80 enthielt, wurde unter Argon in 8 ml Dichlormethan mit 440.0 mg (2.04 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mit 8 ml abs. Ether versetzt, abdekantiert, und der Rückstand über Nacht mit weiteren 8 ml abs. Ether zum feinkörnigen Granulat verrührt. Dieses wurde dann über 4 g Kieselgel abfiltriert und mit 300 ml Ether, sowie 10 ml Essigester nachgewaschen. Am Rotationsverdampfer wurde eingeengt und im Ölpumpenvakuum vom restlichen Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (374.1 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 15/1) chromatographiert und führte zu 151.4 mg (96%) 82 .

- zu 3.5.5.4 -

5,5-Dimethyl-2-tetrahydrogeranyl-2-tosyloxymethyl-cycloheptanon (82)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.65-2.00 (m, 33H; $C\underline{H}_3$, $C\underline{H}_2$ und $C\underline{H}$), 2.00-2.72 (m, 2H; $COC\underline{H}_2$), 2.39 (s, 3H; $ArC\underline{H}_3$), 3.87 und 4.09 (AB, J=10Hz, 2H; $C\underline{H}_2OTs$), 7.08-7.80 (AA'BB', 4H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1700 (C=O), 1600 und 1500 (C=C), 1370, 1190 und 1180 (SO_2) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 465(1) , 464(<1,M^+) , 463(<1) , 449(1) , 324(23), 309(2) , 292(7) , 277(4) , 263(1) , 259(1) , 236(1) , 235(4) , 221(3) , 207(2) , 179(8) , 167(19) , 166(14) , 165(14) , 153(33) , 152(100) , 137(12) , 124(50) , 109(47) , 97(25) , 95(40) , 91(42) , 83(30) , 81(38) , 69(71) , 57(36) , 55(59) , 43(67) , 41(81) .

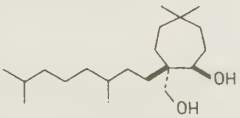
$C_{27}H_{44}O_4S$ (464.3)

Tosylierung eines Gemisches von 79 und 179

100.0 mg (0.32 mmol) eines Gemisches von 79 und 179* , 50 µl (0.35 mmol) Triethylamin und einige Kristalle N,N-Dimethyl-4-aminopyridin (4-DMAP) wurden in 0.8 ml abs. Dichlormethan auf - 70 °C gekühlt und mit 67.5 mg (0.35 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 0.5 ml Dichlormethan versetzt. Dann wurde die Temp. langsam auf Raumtemp. erhöht und 145 h umgesetzt. Weitere 24.6 mg (0.13 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid wurden zugesetzt (DC zeigte noch Edukt an) .

---

* Bei 179 handelt es sich um (1RS,2SR)-5,5-Dimethyl-2-hydroxymethyl-2-tetrahydrogeranyl-cycloheptanol, welches sich bei der Hydrierung von 62 entsteht. Das Produktgemisch aus der Reduktion von 14 (61 und 62) wurde, wie bei der Darstellung von 79 beschrieben, hydriert und ergab ein Gemisch der Diole 79 und 179 , welches als Ausgangssubstanz für diesen Versuch diente .



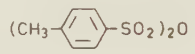
179

- zu 3.5.5.4 -

Nach insgesamt 198 h wurden weitere 18.4 mg (0.1 mmol) Reagenz und einige Kristalle 4-DMAP in 0.1 ml Dichlormethan zugegeben und 17 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Dichlormethan verdünnt, dreimal mit H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet . Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand (173.7 mg) an 60 g Kieselgel (B-Säule , Petrolether/Essigester = 4/1) aufgetrennt. Es fielen folgende Substanzen an : 33.6 mg 180 , 11.8 mg (9%) 80, 5.3 mg eines Gemisches von 80 und 86 , sowie 11.4 mg (9%) 86 . Die Zuordnung der Monotosylate erfolgte durch DC-Vergleich mit 80 , aus der Tosylierung des reinen 79 . 86 wurde nicht näher charakterisiert . Von p-Toluolsulfonsäureanhydrid wurde ein ^{1}H-NMR- und ein IR-Spektrum aufgenommen.

^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 2.49 (s, 6H; CH_3), 7.29-8.01 (AA'BB', 8H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1600 und 1500 (C=C), 1390, 1190 und 1180 (SO_2) cm^{-1} .



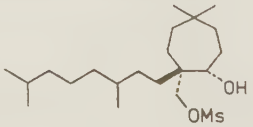
180

Mesylierung eines Gemisches von 79 und 179

50 mg (0.16 mmol) eines Gemisches von 79 und 179 , 25 µl (0.17 mmol) Triethylamin und einige Kristalle 4-Dimethylaminopyridin wurden in 0.8 ml Dichlormethan auf - 30 °C gekühlt und mit 27 µl (0.35 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Es wurde 18 h bei dieser Temperatur und darauf 106 h bei Raumtemp. umgesetzt. Der Ansatz wurde dann mit wenig Dichlormethan verdünnt, dreimal mit H_2O extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert . Der Rückstand (66.5 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule , Petrolether/Essigester = 4/1) aufgetrennt und ergab 8.3 mg (13%) 87 und 3.6 mg (6 %) 88 .

(1RS,2RS)-5,5-Dimethyl-2-mesyloxymethyl-2-tetrahydrogeranyl-cycloheptanol*(87)

^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.88 (d, J=7Hz, 9H; CH_3-CH) , 0.90 (s, 6H; $(CH_3)_2C$) , 1.04-2.10 (m, 20H) , 3.04 (s, 3H; CH_3SO_2) , 3.58-3.82 (m, 1H; CHOH) , 4.03 und 4.30 (AB, J=10Hz, 2H; CH_2OMs) .



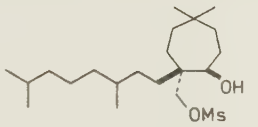
- zu 3.5.5.5 -

IR : CCl_4 ; 3620-3340 (OH), 1375 und 1185 (SO_2) cm^{-1} .

$C_{21}H_{42}O_4S$ (390.3)

(1RS,2SR)-5,5-Dimethyl-2-mesyloxymethyl-2-tetrahydrogeranyl-cycloheptanol* (88)

^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.87 (d, J=7Hz, 9H; CH_3-CH) , 0.92 (s, 6H; $(CH_3)_2C$) , 1.00-2.08 (m, 20H) , 3.04 (s, 3H; CH_3SO_2) , 3.56-3.82 (m, 1H; CHOH) , 4.03 und 4.31 (AB, J=10Hz, 2H; CH_2OMs) .



$C_{21}H_{42}O_4S$ (390.3)

Reduktion von 80

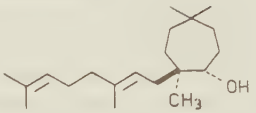
1.2341 g Gemisch aus der Tosylierungsreaktion, welches 456.0 mg (0.98 mmol) 80 enthielt,wurden in 4 ml abs. THF gelöst . 156.1 mg (4.1 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden im Reaktionsgefäß in 2 ml abs. THF gerührt und mit der Lösung des Eduktes in THF versetzt. Nach der Zugabe von weiteren 2 ml abs. THF wurde 3 h am Rückfluß umgesetzt. Unter Eiskühlung wurden 3 ml Ethylacetat zugetropft und darauf noch 1 ml gesättigte wässr. Ammoniumsulfatlösung. Die Suspension wurde mit 40 ml H_2O , 5 ml 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung und 40 ml Ether gewaschen . Die wässr. Phase wurde noch zweimal mit je 40 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden, nach der Trocknung über Na_2SO_4 , einrotiert, und der ölige Rückstand im Ölpumpenvakuum vom restlichen Lösungsmittel befreit (837.2 mg) .
82.2 mg dieses Rückstandes wurden an 60 g Kieselgel (B-Säule , Petrolether/Essigester = 20/1) chromatographiert und ergaben 24.1 mg (83 %) 81 .

---

* Die Konfigurationszuordnung der Monomesylate 87 und 88 kann den spektroskopischen Befunden nicht entnommen werden. Sie erfolgte hier allein aus der Kenntnis der Diolverhältnisse im Edukt !

- zu 3.5.5.5 -

(1RS,2RS)-2-Tetrahydrogeranyl-2,5,5-trimethyl-cycloheptanol (81)



^{1}H-NMR : 80 MHz , $CDCl_3$; δ = 0.84, 0.91, 0.93 und 0.94 (d und 2 s, 18H; $C\underline{H}_3$) 1.05-1.95 (21H; $C\underline{H}_2$, $C\underline{H}$, $O\underline{H}$), 3.22-3.44 (d, J=9Hz, 1H; $C\underline{H}OH$) .

IR : CCl_4 ; 3620 (OH) cm^{-1} .

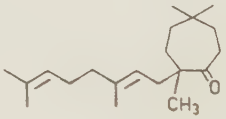
MS : m/z (%) = 296(<1,M^+) , 278(2) , 239(2) , 238(4) , 197(3) , 196(19) , 183(1) , 169(1) , 167(1) , 155(3) , 154(4) , 138(5) , 137(6) , 127(10) , 126(19) , 111(9) , 109(10) , 101(57) , 95(15) , 83(100) , 81(17) , 71 (35) , 69(40) , 57(51) , 55(53) , 43(48) , 41(35) .

$C_{20}H_{40}O$ (296.3)

Oxidation von 81

755.1 mg Substanzgemisch der Reduktion, mit einem Gehalt von 350 mg (1.2 mmol) 81 , wurden in 8 ml Dichlormethan mit 1.1952 g (5.5 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 7 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde die gleiche Menge abs. Ether zugesetzt, abdekantiert und der Rückstand mit 8 ml abs. Ether 13 h gerührt. Es wurde über 7 g Kieselgel abfiltriert und mit 400 ml Ether und 20 ml Essigester nachgewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden einrotiert und dann im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der Rückstand (696.9 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 30/1) chromatographiert und enthielt 330 mg (93 %) 83 .

2-Tetrahydrogeranyl-2,5,5-trimethyl-cycloheptanon (83)



^{1}H-NMR : 60 MHz , $CDCl_3$; δ = 0.88 (d, J=7Hz, 9H; $C\underline{H}_3$-CH) , 0.99 und 1.05 (2s, 9H; $C\underline{H}_3$), 1.10-2.85 (20H; restl. H) .

IR : CCl_4 ; 1705 (C=O) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 294 (<1,M^+) , 293(<1) , 292(2) , 221(3) , 189(1) , 181(1) , 163(1) , 154(100,McLafferty) , 149(2) , 139(4) , 126(4) , 125(5) ,

- zu 3.5.5.6 -

111(3) , 109(5) , 99(7) , 98(9) , 97(20) , 83(13) , 81(22) , 71(21) , 69(29) , 57(16) , 55(28) , 43(29) , 41(25) .

$C_{20}H_{38}O$ (294.3)

Photolyse von 70

7 mg (0.015 mmol) 70 wurden unter Argonspülung bei Raumtemp. durch ein wassergekühltes Pyrexfilter mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (Philips HPK 125) bestrahlt. Nach 7.5 h war keine Umsetzung zu beobachten (DC) .

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH) , 1730 (CO, Weichmacher) , 1700 (CO) , 1360, 1190 und 1180 (SO_2) cm^{-1} .

Eine Umsetzung hatte nicht stattgefunden .

Photolyse von 82

11 mg (0.024 mmol) 82 wurden unter Argonspülung bei Raumtemp. durch ein wassergekühltes Pyrexfilter 2 h in 2 ml Dichlormethan mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (Philips HPK 125) bestrahlt. Danach lag noch überwiegend 82 vor.

10 mg (0.02 mmol) 82 wurden in 1.5 ml Dichlormethan unter Argonspülung im wassergekühlten Quarzfinger mit der gleichen Lampe bestrahlt. Nach 1 h ließ sich in der DC sowohl 82 , als auch eine Vielzahl an entstandenen Produkten nachweisen.

- zu 3.5.5.7 -

Photolyse von 66

9 mg (0.03 mmol) 66 in 1 ml Dichlormethan wurden unter Argonspülung bei Raumtemp. durch ein wassergekühltes Pyrexfilter mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (Philips HPK 125) unter IR- und DC-Kontrolle photolysiert . Nach 8 h lagen eine Substanz mit R_f = R_f(Edukt) und eine weitere Substanz im Verhältnis 1/1 vor .

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH) , 2720 (CHO), 1730 (CHO) , 1700 (CO in 66) cm^{-1} .

102.3 mg (0.35 mmol) 66 in etwa 100 ml Dichlormethan wurden unter den oben angegebenen Bedingungen 24 h bestrahlt. Die DC zeigte ein ähnliches Bild, wie in der vorangegangenen Umsetzung, so daß das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde. Trotz Aufbewahrens unter Argon trat vor der Trennung eine Zersetzung der Substanzen ein .

46.0 mg (0.16 mmol) 66 wurden unter den gleichen Bedingungen 24 h in 100 ml Dichlormethan bestrahlt. Die Substanz hatte sich nach dieser Zeit bereits zersetzt (DC) .

Photolyse von 83

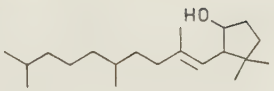
54 mg (0.18 mmol) 83 wurden in 3 ml Dichlormethan unter Argonspülung durch ein wassergekühltes Pyrexfilter mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (Philips HPK 125) bestrahlt . DC-Kontrolle in Petrolether/Essigester = 100/1 (2 ×) . Nach einer Bestrahlungszeit von 52 h wurde die Reaktion abgebrochen, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand getrocknet. Die Trennung erfolgte an 60 g Kieselgel (B-Säule , Petrolether/Essigester = 30/1) . Die Substanz mit R_f = R_f (Edukt) ist ein Gemisch aus dem Edukt und einem Aldehyd :

IR : CCl_4 ; 3150-3000 (=CH) , 2720 und 1730 (CHO), 1700 (CO) cm^{-1} .

Daneben lagen 5.1 mg (10 %) 91 und 5.3 mg (10 %) 92 vor .

- zu 3.5.5.7 -

3,3-Dimethyl-2-(2,5,9-trimethyl-1-decenyl-)cyclopentanol (91)



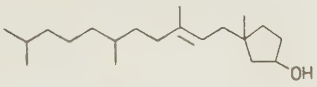
^{1}H-NMR : 80 MHz , $CDCl_3$; δ = 0.89 (d, J=7Hz, 9H; CH_3-CH) , 0.96 und 0.98 (2s, 6H; $(CH_3)_2C$) , 1.05-2.35 (m, 29H) darin 1.60 (s, breit, 3H; CH_3C=) , 3.20-3.55 (m, 1H; CHOH) , 5.22-5.50 (verbreitertes t, J=7Hz, 1H; CH=).

IR : CCl_4 ; 3550 (OH) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 294 (5,M^+) , 277(5) , 276(26) , 261(6) , 205(1) , 193(1) , 192(3) , 191(21) , 189(1) , 166(8) , 164(13) , 163(92) , 154(6) , 153 (17) , 151(8) , 150(31) , 137(13) , 135(22) , 123(16) , 121(17) , 111 (21) , 109(53) , 107(35) , 99(19) , 97(30) , 95(83) , 93(35) , 83(36) , 81(81) , 71(41) , 69(92) , 57(74) , 55(87) , 43(100) , 41(83) .

$C_{20}H_{38}O$ (294.3)

3-Methyl-3-(3,6,10-trimethyl-2-undecenyl-) cyclopentanol (92)



^{1}H-NMR : 80 MHz , $CDCl_3$; δ = 0.89 (d, J=7Hz, 9H; CH_3-CH) , 0.99 (s, 3H; CH_3) , 1.02-2.38 (21 H) darin 1.68 (s, breit, 3H; CH_3C=) , 3.84-3.98 (m, 1H; CHOH) , 5.10-5.38 (verbreitertes t, J=6Hz, 1H; CH=) .

IR : CCl_4 ; 3550 (OH) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 294(3,M^+) , 292(2) , 279(1) , 277(5) , 276(18) , 261(5) , 235(1) , 225(1) , 221(3) , 207(1) , 194(1) , 193(2) , 192(3) , 191(18), 163(24) , 154(100) , 150(17) , 135(11) , 125(10) , 123(9) , 121(9) , 111(13) , 109(28) , 107(17) , 99(18) , 97(32) , 95(34) , 83(28) , 81 (53) , 71(36) , 69(65) , 57(45) , 55(67) , 43(70) , 41(55) .

$C_{20}H_{38}O$ (294.3)

- zu 3.5.5.7 -

Oxidation von 91 und 92

Jeweils 3.8 mg (0.013 mmol) 91 bzw. 92 wurden in 1.5 ml Dichlormethan bei Raumtemp. mit 10 mg Pyridiniumchlorochromat umgesetzt. Wie bei den voranbeschriebenen Oxidationen dieser Art wurde mit abs. Ether aufgearbeitet.

3,3-Dimethyl-2-(2,5,9-trimethyl-1-decenyl-)cyclopentanon

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1730 (C=O) cm^{-1} .

3-Methyl-3-(3,6,10-trimethyl-2-undecenyl-)cyclopentanon

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1730 (C=O) cm^{-1} .

Photolyse von 83 in Quarzglas

10 mg (0.034 mmol) 83 wurden in 2 ml Dichlormethan unter Argonspülung in einem wassergekühlten Quarzfinger mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (Philips HPK 125) bestrahlt. Nach 1.5 h wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet . Die DC wies eine Vielzahl an polaren Produkten auf.

IR : CCl_4 ; 3640-3200 (OH) , 3100-3000 (=CH) , 2720 (vw, CHO) , 1800 (C=O) , 1730 (CHO) , 1700 (CO in 83) cm^{-1} .

Baeyer-Villiger-Oxidation von 83

17.5 mg (0.06 mmol) 83 wurden mit 18.3 mg (0.22 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 2 ml Dichlormethan bei 5 °C mit einer Lösung von 12.9 mg (0.08 mmol) m-Chlorperbenzoesäure in 1 ml Dichlormethan versetzt. Die Umsetzung erfolgte 15 h bei 5 °C und darauf 24 h bei Raumtemp. .Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Darstellung von 45 und 57 beschrieben. DC und IR-Spektrum wiesen, neben geringen Mengen an anderen Substanzen, das Edukt aus .

- zu 3.5.6.2 -

22.0 mg (0.08 mmol) 83 wurden mit 26.5 mg (0.32 mmol) $NaHCO_3$ in 4 ml Dichlormethan mit 41.2 mg (0.24 mmol) m-Chloperbenzoesäure versetzt und 68 h bei Raumtemp. sowie 24 h unter Rückfluß umgesetzt . Die Aufarbeitung erfolgte wie beschrieben. Die Hauptsubstanz des Rückstandes (24.6 mg) stellt nach DC und gaschromatographischer Bestimmung (10m-OV-101-Glaskapillare, 0.3 mm Ø , Temp: 150 °C/ 13 min, dann in 5°C/min auf 210°C , Injektortemp: 170 °C , FID: 280 °C, Vordruck: 0.6 bar H_2) das Edukt dar. Weitere Substanzen geben Banden in Carbonylbereich des IR-Spektrums , bei: 1800 , 1775 , 1730 (Schulter) und 1700 cm^{-1} (CCl_4) .

Reaktion von 48 mit Hydroxylamin

15.4 mg (0.05 mmol) 48 wurden in 1.5 ml Methanol mit 13.3 mg (0.155 mmol) $NaHCO_3$ und 9.5 mg (0.137 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt. Nun wurde 8 h bei 80 °C umgesetzt. Da die DC nur Edukt aufwies, wurde die Temperatur auf 100 °C erhöht . Da die DC auch nach weiteren 110 h keine Umsetzung zeigte, wurde die Reaktion abgebrochen.

Reaktion von 83 mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure

16.5 mg (0.056 mmol) 83 wurden in 0.4 ml Ethanol mit 2 ml Ameisensäure versetzt. 12.3 mg (0.11 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure wurden in 1 ml Ameisensäure zugespritzt,und 17 h wurde darauf am Rückfluß umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2 ml Eis gequencht, mit 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert und viermal mit je 5 ml Chloroform extrahiert. Die, nach Trocknung und Destillation des Lösungsmittels erhaltene, Rückstandmenge (16.8 mg) wies 83 auf (DC und IR).

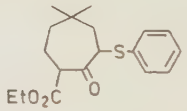
In einem 2 ml Druckgefäß wurden 16.6 mg (0.06 mmol) 83 in 0.2 ml Tetrachlormethan mit 16.9 mg (0.15 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure in 1 ml Ameisensäure versetzt. Es wurde 50 h bei 120 °C (Braunverfärbung nach 1 h) und darauf 20 h bei Raumtemp. umgesetzt (DC-Kontrolle) Dann wurde mit wenig Eis gequencht, mit 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert und dreimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert. Der daraus erhaltene Rückstand wies eine große Zahl polarer Verbindungen auf.

- zu 3.7.1 -

Reaktion von 12 mit Diphenyldisulfid

Aus 140 µl (1 mmol)Diisopropylamin und 0.65 ml (1.05 mmol) einer 15 proz. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, wurde nach dem Verfahren von Seebach und Enders [84] in 2 ml abs. THF 1 mmol LDA dargestellt. Zu diesem wurden bei - 78 °C in einer Argonatmosphäre 107.3 mg (0.5 mmol) 12 in 1 ml THF zugespritzt . Zur vollständigen Anionbildung wurde bei steigenden Temperaturen gerührt: 1 h bei - 78 °C , 0.5 h bei - 20 °C, 1 h bei 0 °C und 0.5 h bei 22 °C. Dann wurden 135.1 mg (0.6 mmol) Diphenyldisulfid in 1 ml THF zugespritzt . Nach 15 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle) wurde in 10 ml 10 proz. Salzsäure und 20 ml Ether eingegossen, ausgeschüttelt und die org. Phase erneut mit 10 ml der Säure gewaschen. Dann wurde mit 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, einrotiert und im Ölpumpenvakuum vom restlichen Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (219.4 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 12/1) chromatographiert . Neben unumgesetztem Reagenz und einer Vielzahl unpolarer Substanzen wurden 46.0 mg (30 %) 98 isoliert .

5,5-Dimethyl-2-ethoxycarbonyl-7-phenylthio-cycloheptanon (98)



^{1}H-NMR : 80 MHz , $CDCl_3$; δ = 0.75-2.30 (15H) darin 0.86 und 1.00 (2s, 6H; $(C\underline{H}_3)_2C$) sowie 1.24 (t, J=7Hz, 3H; $CO_2CH_2C\underline{H}_3$) , 3.68 (dd, J=12Hz, J'=7Hz, 1H; C<u>H</u>CO) , 3.87 (dd, J=10Hz, J'=4Hz, 1H; C<u>H</u>SPh) , 4.18 und 4.19 (2q, J=7Hz, 2H; $CO_2C\underline{H}_2CH_3$) , 7.19-7.58 (m, 5H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3070 (=CH) , 1745 (C=O, Ester) , 1703 (C=O, Keton) , 1210, 700 (monosubst. Aromat) cm^{-1} .

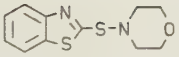
MS : m/z (%) = 322(2) , 321(9) , 320(39,M^+) , 276(1) , 275(6) , 274(5) , 247(1) , 234(1) , 220(6) , 219(12) , 218(81) , 212(4) , 185(5) , 184 (9) , 177(26) , 167(8) , 151(8) , 137(18) , 135(11) , 123(15) , 111 (16) , 110(45) , 109(100) , 97(16) , 95(18) , 91(13) , 69(44) , 65(23), 55(72) , 43(24) , 41(52) .

$C_{18}H_{24}O_3S$ (320.1)

- zu 3.7.1 -

Darstellung von 2-(Morpholinothio-)benzothiazol (181)

Das benötigte Reagenz wurde nach dem Verfahren von Carr et al. [140] aus 2-Mercaptobenzothiazol und Morpholin mit Iod als Oxidationsmittel dargestellt .

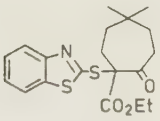


181

Reaktion von 12 mit 181 in Benzol

In einem 3 ml Druckgefäß wurden 99.4 mg (0.47 mmol) 12 und 118.2 mg (0.47 mmol) 2-(Morpholinothio-)benzothiazol (181) in 2 ml Benzol 8 h bei 80 °C und darauf noch 14.5 h bei 60 °C umgesetzt . Daraufhin wurde einrotiert und im Ölpumpenvakuum getrocknet . Der Rückstand (211.6 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule , Petrolether/Essigester = 9/1) chromatographiert . 110.2 mg (63%) 99 wurden erhalten.

2-(2-Benzothiazolylthio-)5,5-dimethyl-2-ethoxycarbonyl-cycloheptanon (99)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ= 0.94 und 0.98 (2s, 6H; $(C\underline{H}_3)_2C$), 1.00-2.14 (m, 10H; $C\underline{H}_2$ und) darin 1.16 (t, $\underline{J}$=7Hz, 3H; $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 2.15-2.83 (m, 4H; $C\underline{H}_2$-C=O-C-$C\underline{H}_2$), 4.18 (q, $\underline{J}$= 7Hz, 2H; $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 7.12-7.90 (m, 4H; aromat. $\underline{H}$) .

IR : CCl_4 ; 3070 (=CH) , 1735 (Schulter, RO_2C) , 1710 (C=O) , 1650 (w, C=N) , 1240, 1215, 1000 cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 377(1,M^+) , 290(2) , 266(1) , 221(1) , 220(3) , 213(2) , 212(20) , 211(3) , 197(11) , 184(31) , 183(9) , 169(9) , 168(14) , 167 (66) , 166(14), 157(10) , 156(12) , 151(29) , 138(16) , 127(14) , 123 (16) , 121(13) , 119(14) , 117(16) , 111(42) , 110(85) , 97(32) , 95 (27) , 83(31) , 81(24) , 69(75) , 55(100) , 43(43) , 41(79) .

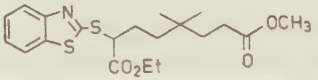
$C_{19}H_{23}NO_3S_2$ (377.1)

- zu 3.7.1 -

Reaktion von 12 mit 181 in Methanol

2.0063 g (9.46 mmol) 12 wurden in 10 ml Methanol mit 2.3852 g (9.46 mmol) 2-(Morpholinothio-)benzothiazol (181) versetzt . Nach der Zugabe weiterer 40 ml Methanol wurde 8 h am Rückfluß gerührt,und darauf noch 14 h bei 60 °C umgesetzt. Nun wurde einrotiert und im Wasserstrahlvakuum zu einer Rückstandmenge von 4.3211 g getrocknet, die dann an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 12/1) chromatographiert wurde . Es fielen 2.9665 g (77 %) 100 an .

Ethyl 2-(2-Benzothiazolylthio-)5,5-dimethyl-7-methoxycarbonyl-heptanoat (100)



^{1}H-NMR : 60 MHz , $CDCl_3$; δ = 0.87 (s, 6H; $(CH_3)_2C$), 1.00-2.45 (11H) darin 1.22 (t, J=7Hz, 3H; $CO_2CH_2CH_3$), 3.60 (s, 3H; CO_2CH_3), 4.18 (q, J=7Hz, 2H; $CO_2CH_2CH_3$), 4.56 (t, J=7Hz, 1H; S-CH-CO_2Et), 7.14-7.90 (m, 4H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3070 (=CH) , 1735 (vs, RO_2C), 1250, 1170, 1000 cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 409(4,M^+) , 394(4) , 378(4) , 364(2) , 336(1) , 322(2) , 292(1) , 291(3) , 290(21) , 266(3) , 254(1) , 253(7) , 234(1) , 220(4), 207(14) , 192(3) , 180(7) , 179(10) , 169(12) , 168(29) , 167(100) , 166(7) , 162(5) , 137(3) , 136(3) , 122(3) , 109(7) , 108(7) , 98(6) , 95(5) , 81(6) , 79(22) , 67(4) , 59(7) , 55(17) , 45(4) , 43(5) , 41(19) .

$C_{20}H_{27}NO_4S_2$ (409.1)

- zu 3.7.2 -

Versuche zur Alkylierung von 100 mit Geranylchlorid

Die durchgeführten Versuche sind in Tabelle IV aufgelistet . Repräsentativ wird im Folgenden die Durchführung der Versuche Nr. 4 und 8 beschrieben .

Tabelle IV Versuche zur Alkylierung von 100

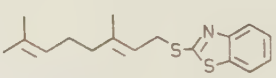
Nr	Base	Lösungs-mittel	Äquiv. Base	Äquiv. Geranylchlorid	Anion-bildung	Alkylierungs-bedingungen	101
1	LDA	THF	1.0	1.2	0°C 30 min	-78°C → RT 80 h	-
2	LDA	THF	1.0	1.1	0°C → RT 1.5 h	RT	-
3	LDA	THF	1.0	4.0	-78°C sec	-78°C → RT 16 h	15%
4	LDA	THF	1.0	1.2	-78°C 15 min	-78°C → RT 88 h	20%
5	K_2CO_3	Aceton	1.2	1.2	-	65°C, 40h	-
6	KOtBu	DME	1.6	1.2	-	RT, 65h	-
7	NaH	DMF	1.3	4.0	-	0°C, 3h	56%
8	NaH	DMF	1.6	4.0	-	0°C, 5h	85%

- zu 3.7.2 -

Alkylierung von 100 mit LDA als Base

Aus 140 µl (1 mmol) Diisopropylamin und 0.65 ml (1 mmol) einer 15 proz. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan wurde in abs. THF 1 mmol Lithiumdiisopropylamid (LDA) hergestellt [84]. Bei einer Temperatur von - 60 °C wurden 409 mg (1.0 mmol) 100 in 2 ml abs. THF zugespritzt und 15 min gerührt. Zur gelben Lösung wurden dann bei - 70 °C 225 µl (1.2 mmol) Geranylchlorid gegeben und 2.5 h gerührt . Die Temperatur wurde langsam auf Raumtemp. erhöht und insgesamt wurde 88 h umgesetzt. Dann wurde in verd. HCl eingegossen, ausgeschüttelt und die wässr. Phase abgetrennt . Die org. Phase wurde noch mit 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Der Rückstand (638 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 20/1) chromatographiert . Neben unumgesetztem Geranylchlorid und einer Vielzahl polarer Substanzen, wurden 79 mg (22 % bezogen auf Geranylchlorid) 102 und 107 mg (20 %) 101 gewonnen .

2-(1-Geranylthio-)benzothiazol (102)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.59 und 1.78 (2d, Homoallylkoppl., 6H; =CHC<u>H</u>$_3$), 1.67 (s, 3H; =CHC<u>H</u>$_3$), 1.95-2.21 (m, 4H; =CHC<u>H</u>$_2$), 4.04 (d, <u>J</u>=8Hz, 2H; =CH-C<u>H</u>$_2$-S), 4.92-5.24 (m, 1H; =C<u>H</u>), 5.45 (verbr. t, <u>J</u>=8Hz, 1H; =C<u>H</u>), 7.13-7.98 (m, 4H; aromat. <u>H</u>).

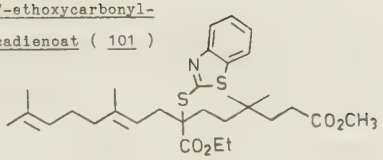
IR : CCl_4 ; 3070 (=CH), 1665 und 1000 cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 304(1) , 303(5,M^+) , 280(3) , 236(3) , 235(5) , 234(38) , 221(1) , 202(2) , 192(2) , 169(5) , 168(18) , 167(46) , 166(8) , 136 (6) , 122(5) , 121(4) , 108(11) , 95(6) , 93(13) , 81(26) , 69(100) , 67(15) , 55(8) , 53(10) , 40(80) .

$C_{17}H_{21}NS_2$ (303.1)

- zu 3.7.2 -

Methyl (9E)-7-(2-Benzothiazolylthio-)7-ethoxycarbonyl-4,4,10,13-tetramethyl-9,13-pentadecadienoat (101)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.85 (s, 6H; $(C\underline{H}_3)_2C$), 0.98-1.78 (m, 20H) darin: 1.24 (t, J=7Hz, 3H; $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), sowie 1.51 und 1.62 (2m, 9H; $=CHC\underline{H}_3$), 1.78-2.44 (m, 4H; $=CHC\underline{H}_2$), 2.80-3.07 (m, 2H; $=CH-C\underline{H}_2-\overset{|}{\underset{|}{C}}-$), 3.60 (s, 3H; $CO_2C\underline{H}_3$), 4.19 (q, J= 7Hz, 2H; $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4.72-5.12 (m, 2H; $=C\underline{H}$), 7.18-8.05 (m, 4H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3070 (=CH), 3040 (=CH), 1735 (RO_2C), 1670 (C=N), 1270-1160 (C-O) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 513(2, [M-CH_3OH]$^+$) , 498(1) , 482(2) , 447(1) , 446(8) , 445(28) , 444(100) , 441(1) , 440(4) , 426(1) , 371(1) , 370(3) , 356 (4) , 310(1) , 287(1) , 270(1) , 234(15) , 228(4) , 214(6) , 200(3) , 198(3) , 175(4) , 168(8) , 160(8) , 149(5) , 98(7) , 93(6) , 91(6) , 81(14) , 69(61) , 55(13) , 42(7) , 40(46) .

$C_{30}H_{43}NO_4S_2$ (545.3)

Alyklierung von 100 mit Natriumhydrid als Base

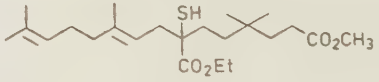
Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 1.0502 g (2.5 mmol) 100 in 30 ml abs. Dimethylformamid gerührt und mit 1.9 ml (10.1 mmol) Geranylchlorid versetzt. Dann wurde auf 0 °C gekühlt, und rasch wurden 158.5 mg (4 mmol) der Natriumhydid-Öl-Suspension (etwa 55-60 %) zugegeben. Nun wurde 5 h bei 0 °C umgesetzt (DC-Kontrolle). Darauf wurde die Suspension mit 2 ml Methanol versetzt und dann in 20 ml Wasser eingegossen. Viermal wurde mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert , und die vereinigten org. Phasen darauf mit 20 ml 20 proz. wässr. Kaliumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wurde im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Dies erfolgte, wegen des hohen Gehaltes an DMF, bis zu einer Badtemp. von 65 °C . Die chromatographische Trennung des Rückstandes erfolgte an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 25/1) und führte zu 1.0652 g (85 %) 101 .

- zu 3.8.2 -

Reaktion von 101 mit Lithium-n-propylmercaptid

Zu einer Lösung von 150 µl (1.65 mmol) n-Propylmercaptan in 2.2 ml abs. HMPT wurden unter Argon 0.8 ml (1.2 mmol) einer 15 proz. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan getropft und 1 h gerührt. Innerhalb von 15 min wurden nun 410 µl (entsprechend 0.156 mmol Lithium-n-propylmercaptid) dieser Reagenzlösung zu 69.8 mg (0.128 mmol) 101 in 0.5 ml HMPT gespritzt . Bei Raumtemp. wurde 3 h gerührt, dann in 10 ml H_2O eingegossen und mit 15 ml Ether extrahiert. Daraufhin wurde vorsichtig mit 10 proz. HCl angesäuert und noch dreimal mit je 15 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 20 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung rückextrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum fiel ein Rückstand von 87.8 mg an, der an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 8/1) aufgetrennt wurde. Es fielen 10.8 mg (40 %) 110 und 28.6 mg (54 %) 109 an .

Methyl (9E)-7-Ethoxycarbonyl-7-mercapto-4,4,10,13-tetramethyl-9,13-pentadecadienoat (109)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.88 (s, 6H; $(C\underline{H}_3)_2C$), 1.00-2.45 (m, 26H) darin 1.27 (t, J=7Hz, 3H; $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 2.58 (verbr. d, J=7Hz, 2H; $=CH-C\underline{H}_2-\overset{|}{C}-$), 3.68 (s, 3H; $CO_2C\underline{H}_3$), 4.20 (q, J=7Hz, 2H; $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4.97-5.29 (m, 2H; $=C\underline{H}$) .

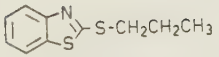
IR : CCl_4 ; 1735 (C=O) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 412(1,M^+) , 381(1) , 341(1) , 340(5) , 339(21) , 338(3) , 333(3) , 329(4) , 301(1) , 295(1) , 279(1) , 276(2) , 269(4) , 257(2) , 230(8) , 198(11) , 197(9) , 170(4) , 169(6) , 137(14) , 129(9) , 123(9), 109(7) , 107(7) , 97(13) , 95(12) , 93(8) , 81(42) , 69(100) , 67(7) , 55(16) , 43(8) , 41(41) .

$C_{23}H_{40}O_4S$ (412.3)

- zu 3.8.2 -

2-(1-n-Propylthio-)benzothiazol (110)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.10 (t, J=7Hz, 3H; CH_3), 1.59 (s, Verunreinigung), 1.89 (sex, J=7Hz, 2H; SCH_2CH_2), 3.36 (t, J= 7Hz, 2H; SCH_2), 7.22-7.98 (m, 4H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3070 (=CH), 1465, 1425 und 1000 cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 211(2) , 210(3) , 209(27,M^+) , 194(14) , 181(15) , 180(8) , 176(7) , 167(100) , 162(9) , 149(4) , 136(6) , 122(7) , 109(11) , 108 (21) , 69(14) , 45(11) , 43(12) , 41(20) .

$C_{10}H_{11}NS_2$ (209.0)

Reaktion von 101 mit Natriumcyanid

Zu 20.4 mg (0.04 mmol) 101 in 1 ml HMPT wurden 100 µl einer Lösung von 135 mg Natriumcyanid in 5 ml HMPT (entspricht 2.5 mg, 0.05 mmol NaCN) gespritzt und 21 h bei 80 °C gerührt (DC-Kontrolle). Weitere 100 µl Reagenzlösung wurden zugesetzt,und es wurde noch 72 h bei 80 °C gerührt. Es wurde mit Ether und wässr. KCl-Lösung aufgearbeitet . Der Rückstand von 83.5 mg enthielt noch HMPT und Edukt. Das IR-Spektrum des Rückstandes wies keine typische Bande für eine Carbonsäure auf.

Reaktion von 12 mit 2-(Morpholinothio-)benzothiazol in Dioxan/Wasser

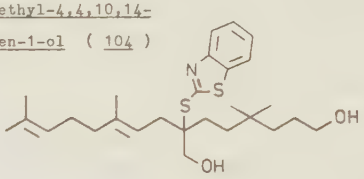
205.5 mg (0.97 mmol) 12 und 251.4 mg (0.99 mmol) 2-(Morpholinothio-)benzothiazol wurden in 3 ml Dioxan gelöst und mit 1 ml H_2O versetzt. 3 h wurde zum Sieden erhitzt, dann 18 h bei Raumtemp. gerührt. Am Rotationsverdampfer wurde eingeengt,und restliches Wasser wurde durch mehrmaliges Abdestillieren mit Toluol entfernt. Der Rückstand (450 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/ Essigester = 10/1, dann 5/1, dann 1/1) getrennt . Die polareren Fraktionen wiesen im IR-Spektrum keine Absorption auf, die für Carbonsäuren typisch ist .

- zu 3.8.3 -

Reduktion von 101

73.2 mg (1.93 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 3 ml abs. THF wurden unter Argon 10 min bei Raumtemp. gerührt, dann wurde auf 0 °C gekühlt und mit 735.6 mg (1.35 mmol) 101 in 2 ml THF versetzt. Nach 5 min zeigte die DC kein Edukt mehr an, so daß mit 2 ml Essigester gequencht wurde. Nach Zusatz von 10 ml gesättigter Ammoniumsulfat-Lösung wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, einrotiert und im Ölpumpenvakuum vom restlichen Lösungsmittel befreit . Der Rückstand (643.3 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 3/1) getrennt. Dabei fielen 488.3 mg (76 %) 104 und 64.0 mg (13 %) 111 an .

(9E)-7-(2-Benzothiazolylthio-)7-hydroxymethyl-4,4,10,14-tetramethyl-9,13-pentadecadien-1-ol (104)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.83 (s, 6H; $(CH_3)_2C$), 0.96-1.97 (m, 19H) darin 1.64 (s, 6H; 10-CH_3 und 14-CH_3) und 1.72 (s, 3H; CH_3-15), 1.98-2.20 (m, 4H; =CHCH_2), 2.49 (d, J= 7Hz, 2H; =CH-CH_2-$\overset{|}{C}$-), 3.51 (t, J=7Hz, 2H; CH_2CH_2OH), 3.94 (breites d, J=7Hz, 2H; -$\overset{|}{C}$-CH_2OH), 4.97-5.48 (m, 2H; =CH), 7.21-8.00 (m, 4H; aromat. H) .

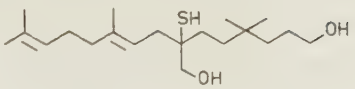
IR : CCl_4 ; 3620 und 3500-3100 (OH), 3070 (=CH), 1000 cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 475(<1,M^+) , 442(2) , 408(2) , 407(4) , 406(16) , 338(1) , 309(1) , 308(5) , 290(4) , 221(7) , 170(4) , 169(7) , 168(47) , 167(36), 137(4) , 136(5) , 135(6) , 123(11) , 121(20) , 113(5) , 111(5) , 109 (14) , 107(10) , 101(8) , 97(13) , 95(18) , 93(11) , 83(29) , 81(26) , 69(100) , 55(40) , 43(17) , 41(56) .

$C_{27}H_{41}NO_2S_2$ (475.3)

- zu 3.8.4 -

(9E)-7-Hydroxymethyl-7-mercapto-4,4,10,14-tetramethyl-9,13-pentadecadien-1-ol (111)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.86 (s, 6H; $(CH_3)_2C$), 1.00-2.45 (m, 26H), 3.47 (m, 2H; $-\overset{|}{C}-CH_2OH$), 3.58 (t, J=7Hz, 2H; $-CH_2-CH_2OH$), 4.92-5.30 (m, 2H; $=CH$) .

IR : $CHCl_3$; 3600 und 3550-3100 (OH,SH) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 342(1,M^+) , 313(6) , 312(21) , 311(100, [$M-CH_2OH$]$^+$), 259 (6) , 229(8) , 213(4) , 209(4) , 187(8) , 169(3) , 137(6) , 135(5) , 123(32) , 95(17) , 83(29) , 81(28) , 69(54) , 55(39) , 43(21) , 41(43).

$C_{20}H_{38}O_2S$ (342.3)

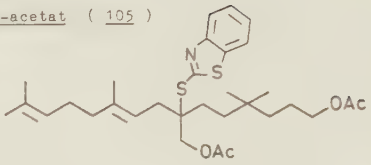
Die Reduktion wurde bei gleicher Durchführung mit einem 0.2 fachen Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Die Verbindung 111 fiel hierbei in einer Menge von 2.8 % an .

Acetylierung von 104

391.7 mg (0.83 mmol) 104 wurden in 6 ml abs. Pyridin mit 1 ml (10.6 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und 6 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde in 50 ml H_2O eingegossen und zweimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Restliches Pyridin wurde durch mehrmaliges Abdestillieren mit Toluol entfernt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum lag ein dünnschichtchromatographisch einheitlicher Rückstand von 429.0 mg (93 %) 105 vor .

- zu 3.8.4 -

(9E)-7-Acetoxymethyl-7-(2-benzothiazolylthio-)4,4,10,14-tetramethyl-9,13-pentadecadien-1-ol-acetat (105)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.85 (s, 6H; $(CH_3)_2C$), 1.00-1.88 (m, 17H), 1.89-2.12 (s, breit, 10H, $OCOCH_3$ + 4 $=CHCH_2$), 2.59 (d, J= 7Hz, 2H; $=CHCH_2-\overset{|}{\underset{|}{C}}-$), 3.91 (t, J=7Hz, 2H; CH_2OAc), 4.42 (s, breit, 2H; $-C-CH_2OAc$), 4.87-5.36 (m, 2H; $=CH$), 7.08-7.89 (m, 4H; aromat.H).

IR : CCl_4 ; 3080 und 3050 (=CH), 1740 (RO_2C), 1240 und 990 cm^{-1}.

MS : m/z (%) = 559(2,M^+) , 526(2) , 500(1) , 490(36) , 392(2) , 380(1) , 362(1) , 350(1) , 333(6) , 332(18) , 281(8) , 263(12) , 221(3) , 203(5), 189(5) , 175(3) , 168(23) , 167(12) , 135(4) , 121(20) , 109(8) , 107 (18) , 105(19) , 95(17) , 93(13) , 83(69) , 81(16) , 69(100) , 55(33) , 43(64) , 41(40) .

$C_{31}H_{45}NO_4S_2$ (559.3)

Reduktive Eliminierung an 105

Methode A : 35 mg (0.5 mmol) oberflächenaktives Lithiumgranulat wurden zu 5 ml frisch dest. Ammoniak gegeben und 30 min am Rückfluß gehalten (Feststoffkühler mit CO_2) . Langsam wurden 50 mg (0.09 mmol) 105 in 3 ml abs. Ether zugegeben. Nach 30 min am Rückfluß wurde wenig Ammoniumchlorid und 10 ml n-Pentan zugesetzt, und das Kältebad wurde entfernt. Nach dem Verdampfen des NH_3 wurde mit 10 ml konz. wässr. Ammoniaklösung ausgeschüttelt. Die wässr. Phase wurde noch dreimal mit je 20 ml n-Pentan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 10 ml H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Der Rückstand (31.2 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 5/1) chromatographiert. Dabei wurden 6.5 mg (22 %) 107 und 11.2 mg (43 %) 106 erhalten .

- zu 3.8.4 -

Methode B : Analog wurden 201.6 mg (29 mmol) Lithiumgranulat in 30 ml Ammoniak mit 418.0 mg (0.75 mmol) 105 in 5 ml Ether umgesetzt. Nach beendeter Reaktion verdampfte das Ammoniak zunächst vollständig, bevor 10 ml n-Pentan und 10 ml H_2O zugesetzt wurden. Die org. Phase wurde abgetrennt, und die wässr. Phase noch dreimal mit je 30 ml n-Pentan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Eindampfen lag eine Rückstandmenge von 220 mg vor, die an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 5/1) chromatographiert wurde. 11.5 mg (5 %) 107 und 154.5 mg (71 %) 106 wurden bei diesem Verfahren erhalten .

(9E)-7-Methylen-4,4,10,14-tetramethyl-9,13-pentadecadien-1-yl-acetat (107)

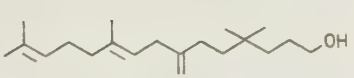
^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.87 (s, 6H; $(CH_3)_2C$), 0.97-1.90 (m, 17H), 1.90-2.20 (m, 7H) darin 2.08 (s, 3H; $OCOCH_3$), 2.72 (verbreitertes d, J=7Hz, 2H; $=CH-CH_2-\dot{C}-$), 4.05 (t, J=7Hz, 2H; CH_2OAc), 4.70 (s, breit, 2H; $=CH_2$), 4.99-5.39 (m, 2H; $=CH$) .

IR : CCl_4 ; 3070 (=CH), 1740 und 1240 (RO_2C), 895 ($C=CH_2$) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 334(<1,M^+) , 319(<1) , 280(2) , 279(13) , 168(3) , 167(37), 163(1) , 150(11) , 149(100) , 132(2) , 123(6) , 113(12) , 112(8) , 104 (5) , 95(4) , 93(4) , 83(17) , 81(5) , 71(27) , 70(22) , 69(19) , 57 (43) , 55(20) , 43(38) , 41(32) .

$C_{22}H_{38}O_2$ (334.3)

(9E)-7-Methylen-4,4,10,14-tetramethyl-9,13-pentadecadien-1-ol (106)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.89 (s, 6H; $(CH_3)_2C$), 1.00-1.95 (m, 17H), 1.95-2.18 (m, 4H; $=CHCH_2$), 2.73 (d, J=7Hz, 2H; $=CH-CH_2-\dot{C}=$), 3.64 (t, J=7Hz, 2H; CH_2OH), 4.70 (s,breit, 2H; $=CH_2$), 4.98-5.32 (m, 2H; $=CH$) .

^{13}C-NMR : 62.9 MHz, $CDCl_3$: δ = 16.1 (C-17), 17.8 (C-16), 25.8 (C-15), 26.8 (C-12), 27.2 (C-19 und C-20), 27.6 (C-2), 30.9 (C-6), 32.5 (C-4), 35.1 (C-8), 37.9 (C-3), 39.9 (C-11), 40.4 (C-5), 64.0 (C-1), 108.7 (C-18), 122.2 (C-9), 124.5 (C-13), 131.5 (C-14), 136.6 (C-10), 150.3 (C-7) .

IR : CCl_4 : 3620 und 3580-3100 (OH), 3075 und 895 ($C=CH_2$) cm^{-1} .

MS m/e (%) = 293(1) , 292(4,M^+) , 277(4) , 236(1) , 224(1) , 223(5) , 177(2) , 163(10) , 149(3) , 137(4) , 136(3) , 135(6) , 123(61) , 109 (23) , 107(22) , 95(39) , 93(17) , 83(55) , 81(25) , 69(100) , 55(53) , 43(20) , 41(69) .

$C_{20}H_{36}O$ (292.3)

Darstellung von Methyl octadecanoat (121)

5g (18.5 mmol) Octadecanol (117) wurden in 200 ml Aceton gelöst und bei 0 °C über 30 min mit 10.4 ml (35 mmol) Jones-Reagenz (67 g Chrom-(VI)-oxid, 58 ml konz. Schwefelsäure und 150 ml H_2O) versetzt. 15 h wurde die grüne Suspension bei Raumtemp. gerührt, dann wurde abfiltriert und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wurde in 150 ml Chloroform aufgenommen und mit 50 ml H_2O gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ und Eindampfen fielen 4.95 g (94 %) 119 in Form von weißen, schuppigen Kristallen an .

[illegible] wurden unter Eiskühlung mit 5.3 ml (64 mmol) Acetylchlorid versetzt. Dann wurde eine Suspension von 4.9 g (17 mmol) Octadecansäure (118) in [illegible] zugegeben und zum Sieden erhitzt. Nach 2 h (DC-Kontrolle) kühlte man [illegible] und engte ein. Der Rückstand wurde in 100 ml Dichlormethan aufgenommen und bis zum Neutralpunkt mit 5 proz. wäss. $NaHCO_3$-Lösung versetzt. Die wäss. Phase wurde abgetrennt und mit 50 ml Dichlormethan nachextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, einrotiert und an der Pumpe vom restlichen Lösungsmittel befreit. 3 g des leicht verunreinigten Rückstandes von 5.1 g wurden an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester - 20/1) gereinigt und ergaben 2.1 g (70 %) 121 .

- zu 3.9.2 -

Methyl octadecanoat (121)

$CH_3(CH_2)_{16}CO_2CH_3$

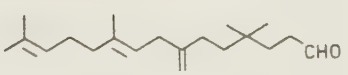
^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.87-1.10 (m, 3H; CH_3), 1.32 (s, 32H; CH_2), 2.00-2.35 (m, 2H; $CH_2CO_2CH_3$), 3.60 (s, 3H; CO_2CH_3) .

IR : CCl_4 ; 1735 (RO_2C) cm^{-1} .

Oxidation von 106

146.0 mg (0.5 mmol) 106 wurden in 6 ml Dichlormethan mit 16.1 mg (0.2 mmol) wasserfreiem Natriumacetat und 250.8 mg (1.2 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 7 h bei Raumtemp. gerührt. 6 ml abs. Ether wurden zugesetzt, abdekantiert, und der klebrig-schwarze Rückstand über Nacht mit weiteren 6 ml abs. Ether verrührt. Über eine Filtriersäule mit 7 g Kieselgel wurde das Granulat abgetrennt und mit 500 ml Ether nachgewaschen. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wurde einrotiert und an der Ölpumpe vom restlichen Lösungsmittel befreit. Es fielen 137.7 mg (95%) 16 an .

(9E)-7-Methylen-4,4,10,14-tetramethyl-9,13-pentadecadien-1-al (16)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.89 (s, 6H; $(CH_3)_2C$), 1.00-1.54 (m, 4H; CH_2), 1.60 (s, 6H; CH_3-16 und CH_3-17), 1.68 (s, 3H; CH_3-15), 1.78-2.20 (m, 4H; allyl. CH_2), 2.20-2.58 (m, 2H; CH_2CHO), 2.69 (d, J=7Hz, 2H; $=CHCH_2C=$), 4.64 (s, breit, 2H; $=CH_2$), 4.85-5.27 (m, 2H; $=CH$), 9.64-9.78 (m, 1H; CHO) .

IR : CCl_4 ; 3070 (=CH), 2720 und 1730 (CHO), 890 ($C=CH_2$) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 290(1,M^+) , 275(1) , 229(1) , 221(3) , 203(1) , 189(4) , 177 (1) , 163(6) , 153(9) , 148(2) , 137(2) , 136(1) , 135(5) , 123(36) , 121(9) , 109(16) , 107(18) , 99(6) , 95(30) , 93(14) , 83(10) , 81(38) , 69(100) , 67(16) , 55(31) , 43(51) , 41(74) .

$C_{20}H_{34}O$ (290.3)

- zu 3.9.2 -

Oxidation von Citronellal (116)

Methode a : mit Silber(II)oxid nach Corey et al. [170]

a.a: Silber(II)oxid wurde jeweils frisch aus Silbernitrat und Kaliumpermanganat dargestellt [171] .

Es wurden 13 Versuche mit 50 - 100 mg (0.32 - 0.65 mmol) Citonellal (116) und der 4 bis 12fachen Menge Silber(II)oxid in Tetrahydrofuran/Wasser (10/1),zum Teil unter p_H-Prüfung, durchgeführt. Es zeigte sich, daß die Produktbildung nur dann erfolgt, wenn der bereitete Silber(II)oxid-Niederschlag nicht ganz alkalifrei gewaschen wurde.

a.b: Silber(II)oxid wurde frisch aus Silbernitrat und Kaliumperoxodisulfat ($K_2S_2O_8$) dargestellt [172] .

Die Reaktion von 100 mg (0.65 mmol) 116 mit 300 mg (2.4 mmol) Silber(II)oxid in THF/Wasser (10/1) ergab keine Produktbildung .

Methode b : mit Silber(I)oxid nach Barkley et al. [173]

b.a: In 3 Versuchen wurden 50 - 100 mg (0.32 - 0.65 mmol) 116 mit in situ erzeugtem Silber(I)oxid (aus Silbernitrat und Natronlauge) in 10 proz. wässr. Dioxan/Wasser-Gemisch (1/1) umgesetzt. Die Bildung einer Carbonsäure erfolgte nicht .

b.b: Eine Lösungsmitteländerung für diese Reaktion ergab schließlich folgende generelle Darstellungsmöglichkeit :

206.2 mg (1.2 mmol) Silbernitrat wurden in 1.5 ml 10 proz. wäser. Natronlauge 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Zusatz von 0.03 ml Ether zur schwarz-braunen Suspension wurde noch 0.5 h gerührt. 77.3 mg (0.5 mmol) Citronellal (116) wurden dann über 10 min in 0.35 ml Ether zugetropft. 87 h wurde bei Raumtemp. umgesetzt. Der schwarze Feststoff wurde abfiltriert und mit 50 ml schwach basischem Wasser (1 NaOH-Pastille auf 500 ml Wasser) gewaschen. Mit 10 ml Ether wurde extrahiert, die Wasserphase dann angesäuert und dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Es fielen 79.5 mg (93 %) 118 an .

- zu 3.9.2 -

Veresterung von d,l-Citronellsäure (118)

79.5 mg (0.47 mmol) 118 wurden in 15 ml Ether solange mit einer Lösung von Diazomethan in Ether versetzt, bis keine Entfärbung der schwach gelben Lösung mehr beobachtet wurde (DC-Kontrolle). Die Lösung wurde einrotiert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es fielen 79.2 mg (92 %) 120 an. Eine spektroskopische Charakterisierung erfolgte nicht.

Oxidation von 16

138.2 mg (0.81 mmol) Silbernitrat wurden in 1.5 ml 10 proz. wässr. Natronlauge 2h bei Raumtemp. gerührt, dann mit 0.03 ml Ether versetzt und weitere 0.5 h gerührt. 110.0 mg (0.38 mmol) 16 wurden in 0.2 ml Ether zugegeben. Hier trat bereits nach 10 min ein Silberspiegel auf. Nach 1 h wurde abfiltriert, und der Rückstand mit 40 ml schwach alkalischem Wasser (1 Pastille NaOH auf 500 ml H_2O) gewaschen. Die Lösung wurde angesäuert und dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, einrotiert und, wegen verbleibendem kolloidalem Silber, nach Aufnahme in Ether erneut filtriert. Nach Destillation des Lösungsmittels verblieb ein Rückstand von 83.8 mg (72 %). Dieser wurde ohne Charakterisierung weiter umgesetzt.

Veresterung des Oxidationsproduktes von 16

83.8 mg (0.27 mmol) Oxidationsprodukt von 16 wurden in 15 ml abs. Ether tropfenweise mit einer Lösung von Diazomethan in Ether versetzt, bis eine schwach gelbe Färbung verblieb (DC-Kontrolle). Die trübe Lösung wurde mit 2 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt, und nach Trocknung über Na_2SO_4 wurde der Ether abdestilliert. Es verblieb ein Rückstand von 88 mg (100 %) 112 .

- zu 3.9.2 -

Methyl (9E)-7-Methylen-4,4,10,14-tetramethyl-9,13-pentadecadienoat (112)

^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.82 (s, 6H; $(CH_3)_2C$), 1.03-2.48 (m, 19H), 2.50-2.90 (m, 4H; $CH_2CO_2CH_3$ und $=CHCH_2\dot{C}=$), 3.60 (s, 3H; CO_2CH_3), 4.64 (s, breit, 2H; $=CH_2$), 4.81-5.28 (m, 2H; =CH) .

^{13}C-NMR : 62.9 MHz, $CDCl_3$; δ = 15.9 (C-17), 17.5 (C-16), 25.5 (C-15), 26.6 (C-12, C-19 und C-20), 29.3 (C-2), 30.5 (C-6), 32.2 (C-4), 34.9 (C-8), 36.4 (C-3), 39.6 (C-11), 40.0 (C-5), 51.3 (CO_2CH_3), 108.6 (C-18), 121.9 (C-9), 124.3 (C-13), 131.1 (C-14), 136.4 (C-10), 149.6 (C-7), 174.7 (C-1) .

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1735 (RO_2C), 890 ($C=CH_2$) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 320(2,M^+) , 305(1) , 252(1) , 251(5) , 191(1) , 177(2) , 163(5) , 149(3) , 137(4) , 135(6) , 129(39) , 123(30) , 121(11) , 109 (23) , 107(18) , 97(31) , 95(26) , 93(16) , 81(23) , 69(100) , 55(27) , 43(17) , 41(53) .

$C_{21}H_{36}O_2$ (320.3)

- zu 3.9.3 -

Tabelle V Versuche zur Einführung einer Δ^2-Doppelbindung über eine Selenoxid-syn-Eliminierung

Nr	Edukt	Reaktion mit LDA	Reagenz	Bedingungen	Oxidat.	Ergebnis
1	120	-78°C,5h	A	-78°C,3h	X	67% 124
2	120	-78°C,1h	A	-78°C→RT	X	94% 124
3	112	-78°C,1h	A	-78°C→RT	X	30% 114
4	112	-78°C,1h	A	-78°C→RT RT,0.5h	X	22% 114
5	112	-78°C,0.5h	B	-78°C,0.5h	Y	12% 114
6	112	-78°C,0.5h	A	-78°C,1h→RT RT,5h	-	Nebenprodukte
7	121	-78°C,0.2h	A	-78°C,2h→RT RT,2h	-	hpts. 121
8	121	-78°C,0.2h	B	-78°C→RT	-	121,183 und PhSeBu
9	121	NaH,HMPT,0°C	A	RT	-	-
10	121	-78°C,8min	B	-78°C→RT		hpts. 121
11	121	-78°C,0.3h →-20°-78°C	B	-78°C→RT RT,0.5h	Y	52% 123 , 11% 182 und 13% 183
12	121	-78°C,0.3h →-20°C(2×) -78°C	B	-78°C→RT	Y	183 und 182
13	121	-78°C,0.3h →-50°-78°C	B	-78°C→RT RT,0.2h	Y	31% 123
14	121	-78°C,0.2h →-60°-78°C	B	-78°C→RT RT,0.1h	Y	hpts. 121
15	121	-78°C,0.3h →-40°-78°C	B	-78°C→RT RT,0.5h	Y	keine Oxidation
16	121	-78°C,0.3h →-50°-78°C	B	-78°C→RT RT,0.5h	X	36% 125
17	123	-	-	-	X	100% 125
18	112	-78°C,0.3h →-50°-78°C	B	-78°C→RT RT,0.5h	-	hpts. 112

A : PhSeBr,THF B : Ph_2Se_2,THF , X : H_2O_2,CH_2Cl_2,Py Y : $NaIO_4$,MeOH,H_2O

- zu 3.9.3 -

Tabelle VI Versuche zur Darstellung des α-Phenylselenoesters aus 112

Nr	Reaktion mit LDA	HMPT-Zusatz	Reagenz /x-fach	Bedingungen	Ergebnis
19	-78°C,0.3h -50°,-78°C	-	B / 1.5	-78°C→RT 2h,RT	20% 113 , hpts. 112
20	-78°C,1h	+	B / 1.6	-78°C,0.1h RT,18h	hpts. 112
21	-78°C,0.1h -40°,-78°C	-	B / 1.3	-78°C,0.3h →RT	hpts. 112
22	-78°C,0.3h -40°,-78°C	+	B / 1.6	-78°C,0.1h -(2h)→RT	hpts. 112
23	-78°C,0.3h	-	A / 1.1 B / 0.3	-78°C,0.2h →RT	hpts. 112 wenig 113
24	-78°C,0.3h	+	A / 1.1 B / 0.3	-78°C,0.7h →RT	112/113 = 1/1
25	-78°C,0.1h	+	A / 1.2 B / 0.7	-78°C,0.7h →RT	mehr 113 als 112
26	-100°C,5s	+	A / 1.3 B / 0.6	-100°C,-80°, -(30min)→RT	hpts. 112
27	-78°C,7min	+	A / 1.2 B / 0.6	-78°C,0.7h →RT	35 % 113
28	-78°C,8min	+	A / 1.3 B / 0.6	-78°C,0.7h →RT	44 % 113
29	-78°C,8min	+	A / 1.3 B / 0.7	-78°C,0.7h →RT	39 % 113

A : PhSeBr , B : Ph_2Se_2

- zu 3.9.3.2 -

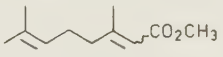
Reaktion von 120 mit Phenylselenylbromid und Oxidation

Aus 53.2 µl (0.38 mmol) Diisopropylamin und 0.27 ml (0.38 mmol) einer 15proz. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan wurde Lithiumdiisopropylamid in THF dargestellt [84]. Bei - 78 °C wurden 53.1 mg (0.29 mmol) 120 in 0.5 ml THF zugespritzt. 1 h wurde bei dieser Temp. gerührt. Während dieser Zeit wurden 304.4 mg (0.97 mmol) Diphenyldiselenid in 5 ml THF gelöst und bei Raumtemp. tropfenweise mit 0.05 ml (1 mmol) Brom versetzt. Die braun-tiefrote Lösung wurde noch 0.5 h gerührt, dann wurde 1 ml (≙ 0.4 mmol Phenylselenylbromid) dieser Lösung zur Lösung des Enolates getropft. Dabei trat Entfärbung auf. Nach vollendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt,und bei Raumtemp. wurde dann mit 20 ml Ether verdünnt und mit 10 ml 2 N Schwefelsäure extrahiert. Die org. Phase wurde mit 10 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und zum schwach gelben Rückstand einrotiert.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (60 MHz, $CDCl_3$) des Rohproduktes zeigte Signale bei δ=7.05-7.71 für aromatische Protonen und ein Singulett bei δ = 3.58 für die Protonen der Methylestergruppe .

Der Rückstand wurde in 5 ml Dichlormethan und 0.5 ml Pyridin aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. 10 Tropfen 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung wurden zugegeben, das Eisbad entfernt,und die Lösung noch 3 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde zunächst mit 2 proz. Schwefelsäure extrahiert und dann mit 10proz. Natronlauge. Nach Trocknung der org. Phase über $MgSO_4$ und Abdestillation des Lösungsmittels verblieb ein farblos-öliger Rückstand von 49.5 mg (94 %) 124 .

Methyl 3,7-Dimethyl-2,6-octadienoat (124)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.64 und 1.69 (2 verbreiterte s, 6H; $C\underline{H}_3C$=), 1.86-1.97 (m, 2H; $C\underline{H}_2$), 2.02-2.29 (m, 3H; -C($C\underline{H}_3$)=), 2.35-2.80 (m, 2H; $C\underline{H}_2C$=$CHCO_2CH_3$), 3.62 (s, 3H; $CO_2C\underline{H}_3$), 4.85-5.20 (m, 1H; =C$\underline{H}$), 5.60 (s, breit, 1H; =$C\underline{H}CO_2CH_3$) .

IR : CCl_4 ; 1710 und 1640 (C=C-CO_2R), 1150 cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 182(3,M^+) , 153(1) , 152(3) , 151(4) , 150(2) , 139(3) , 123(12) , 122(5) , 114(26) , 110(5) , 109(5) , 107(4) , 95(7) , 91(3) , 83(18) , 82(14) , 81(6) , 79(4) , 69(100) , 67(10) , 59(8) , 55(11) , 53(12) , 43(10) , 41(81) .

$C_{11}H_{18}O_2$ (182.1)

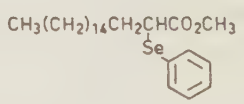
- zu 3.9.3.3 -

Versuche zur Einführung der Δ^2-Doppelbindung ausgehend von 121

a) Bildung von 123, 182 und 183

50 µl (0.36 mmol) Diisopropylamin in 6 ml abs. THF wurden bei - 78 °C mit 0.23 ml (0.36 mmol) einer 15proz. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Das Kältebad wurde entfernt, " bis der Eisbeschlag am Kolbenäußeren taut " [84], dann wurde wieder auf - 78 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden 98.8 mg (0.33 mmol) 121 in 0.8 ml abs. THF zugespritzt . Die Suspension wurde zunächst 20 min bei tiefer Temp. gerührt, dann wurde das Kältebad entfernt. Beim Aufklaren der Suspension wurde wieder auf - 78 °C abgekühlt. Dieser Vorgang wurde einmal wiederholt. 125.8 mg (0.40 mmol) Diphenyldiselenid in 0.8 ml THF wurden zugetropft, wobei jeweils bis zur Entfärbung gewartet wurde . Die schwach-gelbe Lösung erwärmte dann auf Raumtemp. . Nun wurden 211.2 mg (1.0 mmol) Natrium-metaperiodat in 4 ml Methanol-Wasser-Gemisch (8/2) zugetropft und noch 3 h gerührt. Dann wurde abfiltriert, der Niederschlag sorgfältig mit Ether gewaschen und das Filtrat einrotiert. Mit 15 ml Dichlormethan und 1 ml H_2O wurde in einen Scheidetrichter übergeführt und mit 3 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Nach Behandlung an der Ölpumpe fiel ein Rückstand von 206.6 mg an, der an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 100/1) chromatographiert wurde. Dabei fielen 77.8 mg (52 %) 123 , 11.7 mg (11 %) 182 und 16.3 mg (13 %) 183 an .

Methyl 2-(Phenylseleno-)octadecanoat (123)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ= 0.89-1.10 (m, 3H; CH_3), 1.31 (s, 30H; CH_2), 3.60 (s, 3H; CO_2CH_3), 3.75 (m, 1H; $CHCO_2CH_3$), 7.12-7.65 (m, 5H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1720 (RO_2C) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 454 (4,M^+,Se^{80}) , 452(2,M^+,Se^{78}) , 298(5) , 297(4) , 296(6), 265(11) , 264(17) , 255(2) , 222(9) , 199(7) , 180(5) , 143(6) , 141(9), 127(10) , 123(9) , 113(32) , 101(17) , 97(31) , 87(100) , 74(60) , 69 (31) , 57(49) , 55(64) , 43(84) , 41(61) .

$C_{25}H_{42}O_2Se$ (454.2)

- zu 3.9.3.3 -

Heptadecyl-n-butyl-keton (182)

IR : CCl_4 ; 1705 (C=O) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 324(5,$C_{22}H_{44}O$,M^+), 295(2) , 282 (6) , 267(31) , 222(3) , 127(5) , 113(12) , 101(51) , 85(74) , 71(39) , 58(100) , 57 (85) , 55(31) , 43(49) , 41(33) .

$C_{22}H_{44}O$ (324.3) Gef: 324.339 (MS)

$CH_3(CH_2)_{16}\overset{\overset{O}{\|}}{C}(CH_2)_3CH_3$

182

Di-(n-butyl-)heptadecyl-methanol (183)

^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.77-1.02 (m, 9H; CH_3), 1.06-1.54 (m, 45H; CH_2 und OH) .

IR : $CHCl_3$; 3580 und 3500-3300 (OH) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 364(<1, [M-H_2O]$^+$), 326(15) , 325 (63) , 167(3) , 149(10) , 144(9) , 143(100, $(C_4H_9)_2C{=}OH$) , 113(6) , 111(4) , 97(9) , 87(11) , 85(14) , 83(16) , 74(10) , 71(17) , 69(23) , 57(40) , 55(24) , 43(33) , 41(20) .

$C_{26}H_{54}O$ (382.4)

$CH_3(CH_2)_{16}\overset{\overset{OH}{|}}{C}[(CH_2)_3CH_3]_2$

183

b) Oxidation von 123

43.8 mg (0.1 mmol) 123 wurden in 3 ml Dichlormethan und 0.3 ml Pyridin auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 6 Tropfen einer 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt. Das Kältebad wurde entfernt, und die Lösung noch 2 h bei Raumtemp. gerührt. Mit 12 ml Dichlormethan wurde in einen Scheidetrichter übergeführt und mit 10 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung extrahiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wurde einrotiert und fünfmal mit Toluol abdestilliert. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum lagen 28.4 mg (99 %) 125 vor .

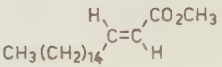
- zu 3.9.3.3 -

c) Darstellung von Methyl 2-octadecenoat (125) aus 121

Eine Lösung von 0.335 mmol LDA in 4 ml THF wurde bereitet, wobei die Edukte 15 min bei Raumtemp. gerührt wurden, bevor wieder auf - 78 °C gekühlt wurde . 97.2 mg (0.326 mmol) 121 wurden in 0.8 ml abs. THF zugegeben, noch 20 min wurde bei tiefer Temp. gerührt und dann wurde das Kältebad solange entfernt, bis eine Temp. von - 47 °C erreicht war. Nach erneutem Abkühlen auf - 78 °C wurden 144.5 mg (0.463 mmol) Diphenyldiselenid in 0.8 ml abs. THF zugetropft. Die Lösung erwärmte dann auf Raumtemp., bei der noch 30 min gerührt wurde. Mit 20 ml THF wurde in einen Scheidetrichter übergeführt, und mit 0.5 proz. Schwefelsäure wurde p_H 6 eingestellt. Die org. Phase wurde abgetrennt, über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert.

Der Rückstand (219.8 mg) wurde in 4 ml Dichlormethan und 0.4 ml Pyridin bei 0 °C mit 10 Tropfen einer 30 proz. Wasserstoffperoxidlösung versetzt und bei Raumtemp. noch 30 min gerührt. Nach Extraktion mit 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung wurde die org. Phase einrotiert und noch fünfmal mit wenig Toluol abgezogen. Der Rückstand (115.7 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 100/1) getrennt. Es fielen 34.7 mg (36 %) 125 an .

Methyl 2-octadecenoat (125)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.65-1.00 (m, 3H; CH_3), 1.27 (s, breit, 26H; CH_2), 2.03-2.40 (m, 2H; CH_2CH=), 3.75 (s, 3H; CO_2CH_3), 5.82 (dt, J^1=15.6Hz, J^2=1.6Hz, 1H; =$CHCO_2CH_3$), 6.99 (dt, J^1=15.6Hz, J^3=7.2Hz, 1H; CH=$CHCO_2CH_3$) .

Reaktion von 112 mit Phenylselenylbromid und Oxidation

250 µl (1.78 mmol) Diisopropylamin wurden in 12 ml abs. THF bei - 78 °C mit 1.26 ml (1.78 mmol) einer 15 proz. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Das Kältebad wurde bis zum Erreichen einer Temperatur von 0 °C entfernt, dann wurde wieder auf - 78 °C gekühlt. 450 mg (1.41 mmol) 112 wurden in 3 ml THF zugespritzt,und die Lösung wurde noch 1 h gerührt. Während dieser Zeit wurden 265 mg (0.85 mmol) Diphenyldiselenid in 3 ml THF gelöst und mit 0.045 ml (0.9 mmol)

- zu 3.9.3.4 -

Brom versetzt. Die tiefbraune Lösung wurde noch 45 min bei Raumtemp. gerührt und dann langsam zur Lösung des Esterenolates zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt. Bei Raumtemp. wurden 10 ml Ether zugesetzt,und mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung wurde ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde noch einmal mit 5 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und dann einrotiert.

Der Rückstand wurde in 15 ml Dichlormethan und 1.5 ml Pyridin aufgenommen, auf 0 °C gekühlt und langsam mit 30 Tropfen einer 30 proz. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt. Das Kältebad wurde entfernt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wurde mit 2 proz. Schwefelsäure extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, einrotiert und an der Ölpumpe vom restlichen Lösungsmittel befreit. Die Rückstandmenge (406.8 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/ Essigester = 7/1) chromatographiert und ergab 125.7 mg (30 %) 114 .

Methyl (2E,9E)-7-Methylen-4,4,10,14-tetramethyl-2,9,13-pentadecatrienoat (114)

^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.08 (s, 6H; $(C\underline{H}_3)_2C$), 1.20-2.24 (m, 17H), 2.68 (d, verbr., $\underline{J}$=7Hz, 2H; $=CHC\underline{H}_2C=$), 3.70 (s, 3H; $CO_2C\underline{H}_3$), 4.68 (s, breit, 2H; $=C\underline{H}_2$), 4.92-5.38 (m, 2H; $=C\underline{H}$), 5.68 (d, $\underline{J}$=16Hz, 1H; $=C\underline{H}CO_2CH_3$), 6.90 (d, $\underline{J}$=16Hz, 1H; $C\underline{H}=CHCO_2CH_3$) .

^{13}C-NMR : 22.5 MHz, $CDCl_3$; δ = 16.0 (C-17), 17.6 (C-16), 25.7 (C-15), 26.3 (C-19 und C-20), 26.7 (C-12), 31.2 (C-6), 35.0 (C-8), 36.6 (C-4), 39.7 (C-11), 40.7 (C-5), 51.3 ($CO_2\underline{C}H_3$), 108.9 (C-18), 117.7 (C-2), 121.9 (C-9), 124.4 (C-13), 131.3 (C-14), 136.6 (C-10), 149.2 (C-7), 158.2 (C-3), 167.5 (C-1) .

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1730 (C=O), 1650 (C=C), 895 ($C=CH_2$) cm^{-1}.

MS : m/z (%) = 318(2,M^+) , 249(7) , 217(4) , 193(5) , 190(4) , 189(23) , 181(6) , 175(6) , 161(7) , 147(9) , 135(9) , 133(17) , 123(27) , 121 (30) , 109(22) , 107(30) , 95(37) , 93(26) , 81(32) , 79(21) , 69(100) , 55(27) , 43(27) , 41(80) .

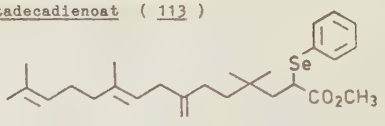
$C_{21}H_{34}O_2$ (318.3)

- zu 3.9.3.4 -

Reaktion von 112 mit Phenylselenylbromid

Aus 65 µl (0.465 mmol) Diisopropylamin und 200 µl (0.319 mmol) einer 15 proz. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan wurden in 10 ml abs. THF 0.319 mmol LDA dargestellt. Bei - 78 °C wurden 7 Tropfen HMPT zugesetzt und darauf 103.8 mg (0.324 mmol) 112 in 1 ml THF . Bei tiefer Temp. wurde 8 min gerührt, dann wurde die Reagenzlösung zugetropft. Diese war zuvor aus 100.3 mg (0.321 mmol) Diphenyldiselenid und 9.6 µl (0.187 mmol) Brom in 1 ml THF bereitet worden (das entspricht der 1.25 molaren Menge an Phenylselenylbromid und einer 0.6 fachen Menge an restlichem Diphenyldiselenid). Bei - 78 °C wurde noch 45 min gerührt, dann wurde das Kältebad entfernt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. wurde einrotiert. Der Rückstand wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 150/1) aufgetrennt. Es fielen 68.2 mg (44 %) des α-Phenylselenylesters 113 an.

Methyl (9E)-7-Methylen-2-phenylseleno-4,4,10,14-tetramethyl-9,13-pentadecadienoat (113)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.87 (s, 6H; $(CH_3)_2C$), 1.19-2.50 (m, 19H), 2.69 (d, verbr., J=7Hz, 2H; $=CHCH_2C=$), 3.58 (s, 3H; CO_2CH_3), 3.76 (dd, J=10.9Hz, J´=2.6Hz, 1H; $CHCO_2CH_3$), 4.70 (s, breit, 2H; $=CH_2$), 5.02-5.31 (m, 2H; =CH), 4.21-7.73 (m, 5H; aromat. H) .

IR : CCl_4 ; 3080-3030 (=CH), 1730 (RO_2C), 890 ($C=CH_2$) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 476(<1,$M^{\ddagger}$,Se^{80}) , 474(<1,$M^{\ddagger}$,Se^{78}) , 407(4) , 405(2) , 320 (2) , 314(2) , 312(2) , 310(1) , 304(1) , 267(1) , 261(1) , 260(1) , 253(1) , 252(1) , 251(5) , 249(1) , 243(1) , 191(1) , 189(6) , 181(2), 177(1) , 175(1) , 163(5) , 161(2) , 157(7) , 155(4) , 135(6) , 129 (30) , 127(20) , 123(28) , 121(14) , 109(27) , 107(18) , 105(14) , 97 (30) , 95(28) , 93(16) , 91(11) , 81(19) , 69(100) , 55(29) , 43(28) , 41(66) .

$C_{27}H_{40}O_2Se$ (476.2)

- zu 3.9.3.4 -

Oxidation von 113

95 mg (0.2 mmol) 113 wurden in 5 ml Dichlormethan und 0.5 ml Pyridin mit 10 Tropfen einer 30 proz. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 15 ml Dichlormethan wurde mit 10 ml 5 proz. wässr. $NaHCO_3$-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde einmal mit 15 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, einrotiert und im Ölpumpenvakuum vom restl.Lösungsmittel befreit. Es fielen 70 mg (99 %) 114 an .

Reduktion von 124

a) mit Lithiumaluminiumhydrid

8.3 mg (0.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 1.5 ml abs. THF 0.5 h bei 65 °C gerührt, und nach dem Abkühlen wurde mit 25 mg (0.14 mmol) 124 in 0.5 ml THF versetzt. Daraufhin wurde 1 h bei 65 °C umgesetzt, mit 5 Tropfen Essigester gequencht und mit 5 ml ges. Ammoniumsulfatlösung und 15 ml Ether ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde abgetrennt, über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert.
Das Rohprodukt wurde gaschromatographisch untersucht (35m-OV-17-Kapillarsäule, Säulentemp: 150 °C, Injektortemp: 180 °C, FID: 280 °C, Vordruck: 1 bar H_2) .
Durch Vergleich mit authentischen Proben wurde ein Gehalt von 26 % Nerol und 24 % Geraniol ermittelt.

b) mit Diisobutylaluminiumhydrid

5 mg (0.03 mmol) 124 wurden in 1 ml abs. Toluol bei - 78 °C tropfenweise mit 50 µl (0.06 mmol) einer 20 proz. DiBAH-Lösung in Toluol versetzt. Dem Reaktionsansatz wurden Proben entnommen, die, nach Eingabe in wenig Methanol, direkt gaschromatographisch untersucht wurden (Bedingungen wie unter a) angegeben) .
Der Gehalt an Nerol betrug 43 %, derjenige an Geraniol 35 % .

- zu 3.9.4.2 -

Reduktion von 114

61.3 mg (0.193 mmol) 114 wurden in 5 ml abs. Toluol bei - 78 °C tropfenweise mit 0.5 ml (0.6 mmol) einer 20 proz. Lösung von DiBAH in Toluol versetzt und 4 h gerührt. Mit 0.3 ml Methanol wurde gequencht, und nach Erreichen von Raumtemp. wurde mit 30 ml Ether und 15 ml halbkonz. Seignettesalz-Lösung ausgeschüttelt. Die wässr. Phase wurde mit 15 ml Ether rückextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, einrotiert, und der Rückstand an der Ölpumpe vom restlichen Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde an 15 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 15/1) getrennt. 115 fiel in einer Menge von 24.6 mg (44 %) an .

(2E,9E)-7-Methylen-4,4,10,14-tetramethyl-2,9,13-pentadecatrien-1-ol (115)

^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.94 (s, 6H; $(C\underline{H}_3)_2C$), 1.05-1.72 (m, 14 H), 1.72-2.12 (m, 14H; allyl. $C\underline{H}_2$), 2.63 (verbr.d, $\underline{J}$=7Hz, 2H; $=CHC\underline{H}_2C=$), 4.04 (d, $\underline{J}$=4Hz, 2H; $C\underline{H}_2OH$), 4.64 (s, breit, 2H; $=C\underline{H}_2$), 4.91-5.27 (m, 2H; $=C\underline{H}$), 5.43-5.58 (m, 2H; $C\underline{H}=C\underline{H}$) .

IR : $CHCl_3$; 3580 und 3520-3200 (OH) , 3060 (=CH), 890 ($C=CH_2$) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 290(<1,M^+) , 282(<1) , 221(3) , 203(7) , 189(4) , 177(2) , 165(2) , 163(2) , 161(4) , 153(2) , 147(10) , 135(13) , 133(9) , 123 (29) , 121(14) , 109(23) , 107(29) , 105(10) , 95(32) , 93(24) , 91 (21) , 81(40) , 79(20) , 69(100) , 55(34) , 43(32) , 41(76) .

$C_{20}H_{34}O$ (290.3)

- zu 3.9.5 -

Reaktion von 115 mit Tetrachlormethan/Triphenylphosphin

30 mg (0.103 mmol) 115 wurden unter Argon in 6 ml Tetrachlormethan mit 35.5 mg (0.135 mmol) Triphenylphosphin versetzt und 90 h bei schwachem Sieden (Badtemp. 85 °C) umgesetzt (DC-Kontrolle). Weitere 48 h wurde bei einer Badtemp. von 98 °C umgesetzt. Nach Kühlung auf 0 °C wurde mit 50 ml abs. n-Pentan versetzt und 0.5 h gerührt. Unter Argon wurde das Triphenylphosphinoxid abfiltriert, das Filtrat einrotiert und der Vorgang, nach Aufnahme des Rückstandes in 10 ml n-Pentan, wiederholt. Nach Trocknung an der Ölpumpe lag ein schwach-gelber Rückstand von 41 mg vor. Eine Reinigung der instabilen Substanz an Kieselgel war nicht möglich. Für die folgende Reaktion wurde daher das hier erhaltene Rohprodukt verwendet.

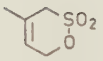
^{1}H-NMR : 60 MHz , $CDCl_3$; δ = 1.02 (s, 6H; $(C\underline{H}_3)_2C$), 1.55-1.94 (m, 9H; allyl. $C\underline{H}_3$), 1.94-2.20 (m, 4H; allyl. $C\underline{H}_2$), 2.70 (d, $\underline{J}$=7Hz, 2H; $=CHC\underline{H}_2C=$), 3.97-4.18 (m, 2H; $C\underline{H}_2Cl$), 4.68 (s, breit, 2H; $=C\underline{H}_2$), 4.95-5.34 (m, 2H; $C\underline{H}=$), 5.53-5.68 (m, 2H; $C\underline{H}=C\underline{H}$), 7.30-7.70 (restl. Ph_3PO) .

Reaktion von Isopren mit SO_3

23.5 g (0.294 mol) Schwefeltrioxid wurden aus 65 proz. Oleum in 100 ml abs. Dimethylformamid destilliert. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und mit 26 ml (0.26 mol) Isopren versetzt. Nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt, und es wurde 20 h bei Raumtemp. gerührt. Die klare, tief-braune Lösung wurde mit 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung und festem $NaHCO_3$ neutralisiert und dreimal mit je 120 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 100 ml $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde im Ölpumpenvakuum vom restl. Lösungsmittel befreit. Es verblieben 22.5 g (59 %) 13 .

- zu 3.10.1.2 -

4-Methyl-3,6-dihydro-1,2-oxathiin-2,2-dioxid (13)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ= 1.81 (m, 3H; $C\underline{H}_3$), 3.62 (m, 2H; $C\underline{H}_2O$), 4.90 (m, 2H; $C\underline{H}_2SO_2$), 5.52 (m, 1H; =C$\underline{H}$) .

Öffnung des δ-Sultons 13

10 g (67.6 mmol) 13 wurden in 60 ml eines THF-Wasser-Gemisches (1/1) bei Raumtemp. 44 h gerührt. Dann wurde bis auf 20 ml einrotiert,und nach Zusatz von 20 ml Wasser wurde mit 3.8 g Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser vorsichtig neutralisiert. Zur Abtrennung unpolarer Substanzen wurde mit 40 ml Ether extrahiert und die Wasserphase einrotiert. Nach der Trocknung fiel ein kristalliner, weißer Rückstand von 12.7 mg (91 %) 127 an .

Bei einem analogen Experiment wurde nach der Öffnung von 13 einrotiert und der Rückstand spektroskopisch untersucht.

^{1}H-NMR : 60 MHz, CD_3OD ; δ= 1.85 und 1.95 (d, verbr., 3H; $C\underline{H}_3$), 3.53 und 3.63 (s, 2H; $C\underline{H}_2SO_2$), 4.05 und 4.15 (d, $\underline{J}$=7Hz, 2H; $C\underline{H}_2OH$), 5.55 und 5.65 (m, 1H; =C$\underline{H}$) .

Aus der Integration der jeweils paarweise auftretenden Signale wurde das Verhältnis der Z/E-Isomeren daher wie 5/1 festgelegt.

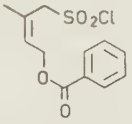
Darstellung des Sulfonylchlorids 129

10.0 g (49 mmol) 127 wurden unter Argon in 150 ml abs. Pyridin 5 h gerührt (sehr zögernde Auflösung). 13.5 g (98 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben, und es wurde weitere 2 h gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurden 11.6 ml (101 mmol) Benzoylchlorid über eine Dauer von 1 h zugetropft. Nach 15 h Rühren bei 0 °C wurde die zähe Masse einrotiert und dreimal mit je 70 ml Toluol abgezogen. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum lag ein Rückstand von 33 g vor .

- zu 3.9.1.4 -

Der Rückstand wurde in 100 ml Phosphorylchlorid aufgenommen und bei Raumtemp. wurde 44 h gerührt. Dann wurde einrotiert, in Ether aufgenommen und von festen Substanzen abfiltriert. Die vereinigten org. Phasen wurden eingeengt und im Ölpumpenvakuum vom restlichen Lösungsmittel befreit. Es lagen 26.5 g eines leicht-beweglichen, schwarzen Öls vor, die an 400 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 6/1) getrennt wurden. Dabei fielen 6.7 g (47 %) 129 an.

(2Z)-4-Benzoyloxy-2-methyl-2-buten-1-sulfonylchlorid (129)



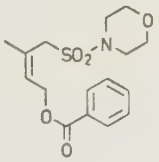
^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ= 2.05 (s, 3H; $C\underline{H}_3$), 4.65 (s, 2H; $C\underline{H}_2SO_2$), 4.85 (d, $\underline{J}$=7Hz, 2H; $C\underline{H}_2OBz$), 5.95 (t, $\underline{J}$=7Hz, 1H; =C$\underline{H}$), 7.35-8.21 (m, 5H; aromat.$\underline{H}$).

IR : CCl_4 ; 3080-3000 (=CH), 1720 (C=O), 1600 (C=C), 1380, 1265, 1170 und 1100 (SO) cm^{-1} .

Amidierung von 129

3.7 g (12.8 mmol) 129 wurden unter Argon in 50 ml abs. Ether gelöst und auf 0 °C gekühlt. Über 20 min wurden tropfenweise 5 ml (57 mmol) Morpholin zugegeben. Daraufhin wurde noch 6 h bei 0 °C und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und zunächst mit Ether, dann mit Essigester gewaschen. Der nach dem Einengen verbleibende gelb-ölige Rückstand wurde noch einmal mit Toluol abgezogen (4.2 g) und dann an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 4/1) getrennt. 1.55 g (36 %) 130 lagen vor.

(2Z)-4-Benzoyloxy-2-methyl-2-buten-1-sulfonylmorpholid (130)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 2.02 (d, Homoallylkoppl, 3H; $C\underline{H}_3$), 3.20-3.48 (m, 4H; $C\underline{H}_2N$), 3.62-3.90 (m, 4H; $C\underline{H}_2O$), 3.89 (s, 2H; $C\underline{H}_2SO_2$), 4.90 (d, verbr. , $\underline{J}$=7Hz, 2H; $C\underline{H}_2OBz$), 5.86 (t, $\underline{J}$=7Hz, 1H; =C$\underline{H}$), 7.28-8.12 (m, 5H; aromat. $\underline{H}$) .

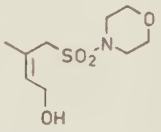
Schmp. : 112 - 115 °C (Lit: 114 - 116 °C [21]) .

- zu 3.10.1.4 -

Reduktion von 130

89.4 mg (2.3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 6 ml abs. THF 2 h bei Raumtemp. gerührt und darauf auf - 78 °C gekühlt. 1.076 g (3.2 mmol) 130 wurden in 7 ml THF zugetropft. 3 h wurde bei dieser Temperatur umgesetzt, dann wurde in 3 h auf - 15 °C erwärmt. Mit wenig Essigester wurde gequencht und nach Zusatz von 8 ml ges. Ammoniumsulfat-Lösung mit 50 ml Ether extrahiert. Die wässr. Phase wurde noch zweimal mit je 20 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und zum Rückstand eingeengt (856.4 mg) . 1.4 g Rohprodukt wurden an 40 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 1/1) chromatographiert und ergaben 792 mg (74 %) 131 .

(2Z)-3-Methyl-4-(N-morpholino-)sulfonyl-2-buten-1-ol (131)



^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.98 (d, Homoallylkoppl., 3H; $C\underline{H}_3$), 2.34-2.63 (m, 1H; O$\underline{H}$), 3.15-3.42 (m, 4H; $C\underline{H}_2N$), 3.60-3.89 (m, 6H; $C\underline{H}_2O$) und darin: 3.71 (s; $C\underline{H}_2SO_2$), 4.13 (d, verbr., J=7Hz, 2H; $C\underline{H}_2OH$), 5.68-6.04 (t, J=7Hz, 1H; =C$\underline{H}$) .

IR : $CHCl_3$; 3500-3250 (OH), 3080-3000 (=CH), 1340, 1260, 1150 und 950 (SO) cm^{-1} .

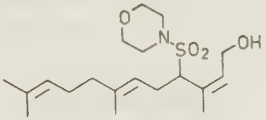
Alkylierung von 131 mit Geranylchlorid

152.3 mg (0.65 mmol) 131 wurden in 11 ml abs. THF auf - 78 °C gekühlt und über 2 min tropfenweise mit 0.9 ml (1.38 mmol) einer 15 proz. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Es wurde 0.5 h bei dieser Temperatur gerührt, dann wurde das Kältebad entfernt (15 min) und es wurde wieder auf - 78 °C abgekühlt. 150 µl (0.76 mmol) Geranylchlorid wurden in 0.9 ml THF über 4 min zugegeben , es wurde noch 2 h bei - 78 °C gerührt, dann erwärmte die Lösung über 4 h auf 0 °C. Nach dem Zusatz von 5 ml Ether wurde mit 0.1 N HCl vorsichtig neutralisiert. Die org. Phase wurde abgetrennt, die wässr. Phase auf p_H 5 gebracht und mit 20 ml Ether und 20 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, einrotiert und im Ölpumpenvakuum vom restl. Lösungsmittel befreit.

- zu 3.10.2.1 -

Der Rückstand (387 mg) wurde an 60 g Kieselgel (B-Säule, Petrolether/Essigester = 3/2) getrennt und enthielt 32.8 mg (12 %) 132 , 30.3 mg (11 %) 134 und 44.8 mg (16 %) 135 .

(2Z,6E)-4-(N-Morpholino-)sulfonyl-3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol (132)



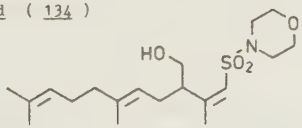
^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ = 1.59 (d, Homoallylkoppl., 3H; 12-C$\underline{H}_3$), 1.68 (d, Homoallylkoppl., 6H; 13-C$\underline{H}_3$, 14-C$\underline{H}_3$), 1.89 (d, Homoallylkoppl., 3H; 15-C$\underline{H}_3$), 1.95-2.21 (m, 4H; allyl. C$\underline{H}_2$), 2.69 (d, J=7Hz, 2H; =CHC$\underline{H}_2$CHSO$_2$), 3.24-3.52 (m, 4H; C$\underline{H}_2$N), 3.60-3.88 (m, 4H; C$\underline{H}_2$O), 4.02-4.39 (m, 3H; C$\underline{H}$SO$_2$ und C$\underline{H}_2$OH), 4.78-5.18 (m, 2H; =C$\underline{H}$), 5.91 (t, J=7Hz, 1H; =C$\underline{H}$CH$_2$OH).

IR : CCl_4 ; 3600-3200 (OH), 3060-3000 (=CH), 1340, 1140, 1110 und 950 (SO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 221(1, [M-Morpholinosulfonyl]$^+$), 220(3) , 203(2) , 153 (2) , 151(4) , 140(17) , 134(36) , 123(6) , 109(7) , 95(10) , 88(37) , 86(25) , 84(39) , 69(45) , 57(100) , 56(53) , 43(31) , 41(79) .

$C_{19}H_{33}NO_4S$ (371.2)

(5E)-3-Hydroxymethyl-2,6,10-trimethyl-1,5,9-undecatrien-1-sulfonylmorpholid (134)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ= 1.59 (d, Homoallylkoppl., 6H; 13-C$\underline{H}_3$ und 14-C$\underline{H}_3$), 1.68 (s, 3H; 12-C$\underline{H}_3$), 1.80-2.55 (m, 10H; allyl. C$\underline{H}_2$, C$\underline{H}$ und 15-C$\underline{H}_3$), 3.02-3.27 (m, 4H; C$\underline{H}_2$N), 3.58-3.88 (m, 4H; C$\underline{H}_2$O), 4.89-5.20 (m, 2H; =C$\underline{H}$), 5.92 (d, Homoallylkoppl., 1H; =C$\underline{H}$SO$_2$).

IR : CCl_4 ; 3620-3200 (OH), 1340, 1160, 1110 und 945 (SO) cm^{-1} .

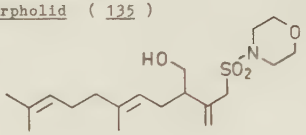
MS : m/z (%) = 371(<1, M$^+$), 328(<1) , 241(<1) , 221(9) , 220(3) , 203(4) , 153(7) , 151(8) , 137(13) , 134(15) , 121(11) , 109(16) , 107(12) , 95

- zu 3.10.2.1 -

(17) , 93(16) , 88(21) , 87(26) , 86(31) , 81(36) , 69(100) , 57(36) , 56(42) , 55(26) , 43(35) , 41(76) .

$C_{19}H_{33}NO_4S$ (371.2)

(5E)-6,10-Dimethyl-3-hydroxymethyl-2-methylen-5,9-undecadien-1-sulfonylmorpholid (135)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ= 1.62 (s, 6H; 12-CH_3 und 13-CH_3), 1.70 (s, 3H; 11-CH_3), 1.87-2.31 (m, 7H; allyl. CH_2 und CH), 2.35-2.78 (m, 1H; OH ?), 3.20-3.41 (m, 4H; CH_2N), 3.56-3.89 (m, 8H; CH_2O und CH_2SO_2), 4.93-5.25 (m, 2H; =CH), 5.37 (verbr. d, J=7Hz, 2H; =CH_2).

IR : CCl_4 ; 3640-3250 (OH), 3080-3000 (=CH), 1340, 1160, 1110 und 950 (SO) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 221(8, [M-Morpholinosulfonyl']$^+$), 220(3) , 203(6) , 177 (5) , 159(4) , 151(7) , 148(6) , 137(9) , 134(15) , 133(19) , 121(16) , 109(14) , 107(8) , 105(8) , 100(16) , 93(23) , 88(28) , 81(35) , 69 (100) , 43(16) , 41(77) .

$C_{19}H_{33}NO_4S$ (371.2)

Desulfonylierung zum (2Z)-Farnesol (133)

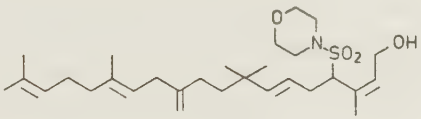
5 ml trockenes Ammoniak wurden in einen 10 ml Zweihalskolben einkondensiert und mit 2 mg (6 µmol) Dibenzo-18-Krone-6 und 20 mg (0.8 mmol) Natrium versetzt. Nach 15 min wurden 10 mg (0.03 mmol) 132 in 1 ml abs. THF zur tiefblauen Lösung gegeben und noch 1 h bei - 78 °C gerührt. Überschüssiges Natrium wurde dann mit Ammoniumchlorid zerstört und das Ammoniak entfernt. Der feste Rückstand wurde mit H_2O versetzt und einmal mit 5 ml Ether extrahiert. Die Etherphase wurde einrotiert. Die Identität mit (2Z)-Farnesol wurde dünnschicht- (Petrolether/Essigester= 1/1) und gaschromatographisch (35m-OV-17-Glaskapillare, Temp: 100 °C, Injektortemp: 130 °C, FID: 280 °C, Vordruck: 0.5 bar H_2) nachgewiesen .

- zu 3.10.2.3 -

Alkylierung von 131 mit dem Allylchlorid 17

9.3 mg (0.04 mmol) 131 wurden in 1 ml abs. THF auf 0 °C gekühlt. Der Lösung wurden 2 Tropfen HMPT zugesetzt. Tropfenweise wurden dann 55 µl einer 15 proz. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan (0.086 mmol n-BuLi) zugefügt. Die schwach gelbe Lösung wurde 1 h bei - 78 °C gerührt, dann wurde das Kältebad für 8 min entfernt,und darauf wurde erneut abgekühlt. Innerhalb von 1 min wurden nun etwa 14 mg (0.045 mmol) Allylchlorid 17 in 0.2 ml abs. THF zugespritzt. Dabei trat eine intensive Gelbfärbung auf, die beim nachfolgenden Rühren schwächer wurde. Noch 1 h wurde bei tiefer Temp. gerührt, dann innerhalb von 1.5 h auf 0 °C erwärmt (Kältebad ohne Styroporummantelung). Noch 2 h rührte bei Raumtemp. weiter, dann wurde mit 10 ml Ether in einen Scheidetrichter übergeführt und mit 3 ml 0.1 N HCl ausgeschüttelt. Die wässr. Phase wurde einmal rückextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, einrotiert und an der Ölpumpe vom restlichen Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (30 mg) wurde an 15 g Kieselgel (doppelte A-Säule, Petrolether/Essigester = 4/1 , dann 3/1, dann 1.5/1) chromatographiert. 2.5 mg (16 % ausgehend von 115) 136 wurden erhalten.

(2Z,6E,13E)-11-Methylen-4-(N-morpholin-)sulfonyl-3,8,8,14,18-pentamethyl-2,6,13,17-nonadecatetraen-1-ol (136)



^{1}H-NMR : 80 MHz, $CDCl_3$; δ= 0.96 (s, 6H; 23-C<u>H</u>$_3$ und 24-C<u>H</u>$_3$), 1.09-2.23 (m) darin: 1.58 (s, 3H; (C<u>H</u>$_3$)C=) und 1.61 (s, 6H; (C<u>H</u>$_3$)$_2$C), 2.50-2.80 (m, 3H; 12-H und O<u>H</u>), 3.27-3.49 (m, 4H; C<u>H</u>$_2$N), 3.59-3.85 (m, 4H; C<u>H</u>$_2$O), 3.96-4.38 (m, 3H; C<u>H</u>$_2$OH und C<u>H</u>SO$_2$), 4.68 (s, breit, 2H; =C<u>H</u>$_2$), 4.88-5.32 (m, 3H; -<u>C</u>-CH=C<u>H</u> und =C<u>H</u>), 5.56 (d, <u>J</u>=15.6Hz, 1H; (CH$_3$)$_2$C-C<u>H</u>=), 5.89 (t, verbr., <u>J</u>=7Hz, 1H; =C<u>H</u>CH$_2$OH).

MS : m/z (%) = 507(1,$C_{29}H_{49}NO_4S$,M^+) , 438(<1) , 420(<1) , 412(1) , 357 (1) , 356(1) , 354(1) , 339(4) , 287(2) , 269(11) , 234(2) , 215(2) , 213(3) , 201(5) , 189(10) , 187(3) , 175(6) , 154(8) , 149(6) , 147(11), 135(11) , 134(11) , 123(23) , 121(21) , 119(12) , 109(20) , 107(24) , 95(31) , 93(28) , 91(12) , 83(26) , 81(39) , 69(100) , 55(30) , 43(16), 41(51) .

$C_{29}H_{49}NO_4S$ (507.3) Ber: 507.3382 Gef: 507.3382 (M^+, MS)

- zu 3.10.2.3 -

Desulfonylierung zum Moenocinol 2

Etwa 5 ml Ammoniak wurden in einen 10 ml Zweihalskolben einkondensiert (Isopropanol-CO_2-Kältebad). Unter leichtem Argonstrom wurden 1 mg (3 µmol) Dibenzo-18-Krone-6 und darauf 3 mg (0.13 mmol) Natrium zugefügt. 12 min wurde die tiefblaue Lösung gerührt. 1.25 mg (2.4 µmol) 136 wurden in 0.5 ml abs. THF rasch zugespritzt. Es wurde noch 1 h bei tiefer Temperatur gerührt, dann wurde überschüssiges Natrium mit wenig Ammoniumchlorid zersetzt. Nach Entfernung des Kältebades und Erreichen von Raumtemp. wurde mit 1.5 ml Ether und 2 ml H_2O versetzt, ausgeschüttelt, und die org. Phase abgetrennt. Sie wurde über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Die Identifizierung des Produktes erfolgte durch dünnschichtchromatographischen Vergleich mit der aus der Spaltung des Moenomycin A erhaltenen Substanz: R_f = 0.57 (Petrolether/Essigester = 1/1) bzw. R_f = 0.29 (Toluol/ Methanol = 40/1) .

Spaltung von Moenomycin A (1)

Nach dem Verfahren von Tschesche et al. [6] wurden 504.6 mg Moenomycin-A-Komplex in 2 N HCl 15 min zum Sieden erhitzt. Die aus Dichlormethan gewonnene Lipidfraktion enthielt die drei beschriebenen Verbindungen Moenocinol (2), Isomoenocinol (3) und Moenocen (4) .

- zu 4.2.2.2 -

Reaktion von Acrolein mit Methyl-iso-propyl-keton

Die Darstellung von 6,6-Dimethyl-2-cyclohexenon (151) ist in der Literatur beschrieben [210]. Hier wurde nach dem Verfahren von Dauben et al. [23] mit Kaliummethylat als Base umgesetzt. Die Ausbeute betrug 4 % .

Darstellung von 2,2-Dimethyl-cyclohexanon (156)

Die vier Schritte der Reaktionsfolge wurden nach Ireland und Marshall [213] durchgeführt. Die Strukturen von 153 , 155 und 156 wurden durch Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren bestätigt. Die Ausbeute der Darstellung von 153 betrug 63 % , von 154 95 % , von 155 85 % und von 156 78 % .

Darstellung von 6,6-Dimethyl-2-cyclohexenon (151) aus 156

Mit Brom in Chloroform [215] wurde aus 156 das kristalline 6-Brom-2,2-dimethylcyclohexanon (157) dargestellt, welches nach dem Verfahren von Berzin et al.[216] mit Lithiumcarbonat in Dimethylformamid zu 151 umgesetzt wurde. Die Ausbeuten betrugen 96 % bzw. 65 % . Zur Charakterisierung wurden ^{1}H-NMR-Spektren aufgenommen.

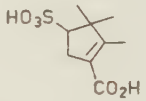
Reaktion von Camphersäureanhydrid mit konz. Schwefelsäure

20.7 g (0.11 mol) Camphersäureanhydrid (158) wurden in 18 ml konz. Schwefelsäure bei 60 °C gerade gelöst,und dann wurde 19 h bei 90 °C umgesetzt. Nach Abkühlen wurde das schwarze Öl in 300 ml Wasser gegeben und kurz aufgekocht. Überschüssige Camphersäure wurde nach dem Abkühlen mit 150 ml Ether ausgewaschen, und die Wasserphase dann bis zur beginnenden Kristallisation einrotiert. Nach 2 tägiger

- zu 4.2.2.4 -

Lagerung im Gefrierschrank wurden die Kristalle vom Lösungsmittel befreit und getrocknet. Es lagen 25.2 g (95 %) 159 vor. Zur Charakterisierung wurde zweimal aus Essigester umkristallisiert.

Sulfocamphylsäure (159)



^{1}H-NMR : 60 MHz, D_2O, $TMS_{ext.}$; δ = 1.06 (s, 3H; $C\underline{H}_3$), 1.18 (s, 3H; $C\underline{H}_3$), 1.90 (s, verbr., 3H; $=CC\underline{H}_3$), 2.75 (m, 2H; $C\underline{H}_2$), 3.25 (m, 1H; $C\underline{H}SO_3H$) .

^{13}C-NMR : 22.5 MHz, Dioxan ; δ = 12.4 ($\underline{C}H_3$), 20.7 ($\underline{C}H_3$), 26.5 ($\underline{C}H_3$), 34.0 ($\underline{C}H_2$), 51.2 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 67.4 ($\underline{C}HSO_3H$), 123.5 ($=\underline{C}CO_2H$), 163.9 ($=\underline{C}CH_3$), 169.7 ($\underline{C}OOH$) .

Schmp. : 158 - 162 °C (Zers., Lit: 160 - 165 °C [245])

$C_9H_{14}O_5S$ (234.1)

Reaktion von 159 mit Ammoniumchlorid

9.06 g (38 mmol) Sulfocamphylsäure (159) wurden in 10 ml konz. Ammoniaklösung mit 4 g (75 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und dann bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde im Metallbad (Woodsches Metall) auf 400 °C erwärmt, und die siedenden Substanzen wurden aufgefangen. Das Destillat wurde zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt, die wässrige Phase wurde abgetrennt und noch einmal mit Dichlormethan rückextrahiert. Nach Trocknung über $MgSO_4$ wurden die vereinigten org. Phasen destilliert. Bei einer Siedetemperatur von 108 - 110 °C fielen 0.75 g (18 %) 160 an .

Isolaurolen (160)

^{1}H-NMR : 60 MHz, $CDCl_3$; δ = 0.95 (s, 6H; $(C\underline{H}_3)_2C$), 1.45-1.80 (m, 5H; $C\underline{H}_2$ und $=CC\underline{H}_3$), 1.90-2.30 (m, 2H; $=CC\underline{H}_2$), 5.08 (m, 1H; $=C\underline{H}$) .

Sdp. : 108 - 110 °C (Lit: 108 - 110 °C [219])

- zu 4.2.2.4 -

Ozonolyse von Isolaurolen (160) und Cyclisierung zu 151

560 mg (5.1 mmol) Isolaurolen (160)wurden in 20 ml Dichlormethan und 20 ml Methanol bei - 78 °C bis zur eintretenden Blaufärbung ozonisiert (Es wurde eine Ozonisierungsapparatur von gängigem Aufbau verwendet [246]. Überschüssiges Ozon wurde in wässrige Kaliumiodid-Lösung eingeleitet.). Dann wurden 0.9 ml Trimethylphosphit zugesetzt, und das Kältebad wurde entfernt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemp. wurde die geruchlose Lösung mit 10 ml Benzol versetzt und einrotiert. Zur vollständigen Entfernung des Methanol wurde noch dreimal mit je 10 ml Benzol abdestilliert.

Der Rückstand wurde in 10 ml Benzol mit 5 Tropfen Piperidinacetat und 6 Tropfen Essigsäure versetzt. Daraufhin wurde 14 h im Wasserabscheider bei 100 °C umgesetzt. Die Lösung wurde gaschromatographisch untersucht (30m-OV-101-Glaskapillare, Temp: 80 °C, Injektortemp: 110 °C, FID: 280 °C, Vordruck: 0.3 bar H_2). Im Gemisch mit anderen Substanzen konnte zu 56 % 6,6-Dimethyl-2-cyclohexenon (151) durch Vergleich mit einer authentischen Probe nachgewiesen werden.

Epoxidierung von 151

5.6 ml (0.056 mol) einer 30 proz. Wasserstoffperoxid-Lösung wurden zu 2.30 g (0.019 mol) 151 in 40 ml Methanol bei 0 °C zugetropft. Nach 2 min wurden 0.6 ml 2 proz. Natronlauge zugespritzt, und es wurde noch 1 h gerührt. Nun wurde in 50 ml eiskalte, ges., wässr. Natriumchlorid-Lösung eingegossen und fünfmal mit je 30 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, eingeengt und das Produkt dann bei 74 - 78 °C / 12 mm Hg-Säule überdestilliert. Es wurden 4.09 g (84 %) 148 gewonnen .

6,6-Dimethyl-2,3-epoxy-cyclohexanon (148)

^{1}H-NMR : 60 MHz, CCl_4 ; δ = 1.00 (s, 3H; $C\underline{H}_3$), 1.10 (s, 3H; $C\underline{H}_3$), 1.20-2.40 (m, 4H; $C\underline{H}_2$), 3.00 (d, $\underline{J}$=4Hz, 1H; 2-H), 3.36-3.59 (m, 1H; 3-H).

IR : $CHCl_3$; 3080-3000 (=CH,C-H in Epoxiden), 1700 (C=O), 840 (C-O-C in Epoxiden) cm^{-1} .

- zu 4.2.3 -

MS : m/z (%) = 140(34,M^{+}) , 124(2) , 111(5) , 97(32) , 81(17) , 79(12) , 71(19) , 70(30) , 69(20) , 68(28) , 67(12) , 57(34) , 56(100) , 55(48) , 43(29) , 41(96) , 39(39) .

$C_8H_{12}O_2$ (140.1)

Berechnung der Menge an ^{13}C-angereicherter Vorstufe für das Markierungsexperiment

Die Berechnung erfolgte unter der Annahme, daß für die Bildung des Moenocinol 15 Äquivalente Essigsäure verwendet werden.

1 g (0.63 mmol) Moenomycin A (1) enthalten einen Moenocinolteil von formal 226 mg . Dieser wird aus 15 Äquivalenten Essigsäure, bzw. Natriumacetat, gebildet (5 Isopreneinheiten, zu deren Biosynthese je 3 Äquivalente benötigt werden). Das entspricht einer Menge von 775 mg Natriumacetat (0.63 mmol * 15 * 82 $mg \cdot mmol^{-1}$). Bei der angestrebten Isotopenverdünnung von 1/100 können aber nur maximal 7.75 mg 90 % angereicherte Vorstufe eingebaut werden und der Rest wird aus endogenem Material des Organismus geliefert. Da die experimentell bestimmte Einbaurate bei 0.35 % liegt, müssen 2.2 g [1-^{13}C]-Natriumacetat (775 mg * 1/100 * 0.0035) angeboten werden.

Anhand des in Abschnitt 6 erläuterten Ergebnisses muß man jedoch folgern, daß insgesamt nicht 15 , sondern nur 5 Acetateinheiten eingebaut wurden. Da dennoch eine Signalverdoppelung in den markierten Positionen beobachtet wurde, kann die effektive Einbaurate offensichtlich nur etwa 0.1 % betragen .

- zu 6.1 -

Markierungsexperiment [239]

In zwei Ansätzen wurden je 0.5 g [1-^{13}C]-Natriumacetat an die Menge Streptomyces-Kultur verfüttert, die etwa 250 mg Moenomycin produziert. Die Zugabe erfolgte nach 45 h bei einer Gesamtfermentationszeit von 120 h. Nach der Aufarbeitung [237] erhielt man 203 mg, bzw. 285 mg Moenomycin-A-Komplex.

Gewinnung von ^{13}C-markiertem 170 und 171 durch reduktive Moenomycin-Spaltung

Zu 50 ml frisch destilliertem Ammoniak wurden bei - 78 °C 500 mg Natrium in kleinen, oberflächenaktiven Stücken gegeben. Nach vollständiger Auflösung wurde eine Suspension von 285 mg ^{13}C-angereichertem Moenomycin in 8 ml Ether zugesetzt. Weitere Natriumstücke wurden nach und nach zugegeben, sobald die typische Blaufärbung verschwand. Nach 5 h Rühren stand die Lösung 16 h im Kältebad, wurde 8 h gerührt und verblieb weitere 16 h bei - 78 °C . Nach Entfernen des Kältebades wurde das Ammoniak unter leichtem Argonstrom abgeblasen. Der gelblich-weiße Rückstand wurde vorsichtig in 90 ml Wasser gelöst und darauf 15 h im Schwerphasenperforator mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der org. Phase über $MgSO_4$ wurde einrotiert. Die Rückstandmenge betrug 67.7 mg. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte zusammen mit dem Rückstand (39 mg), der aus einem analogen Experiment ausgehend von 203 mg Moenomycin erhalten wurde, an 20 g Kieselgel (Petrolether). Es wurden hierbei 29.7 mg (31 %) 170 und 45.1 mg (47 %) 171 erhalten.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Duddeck danke ich für die Durchführung des Entkopplungsexperimentes, sowie für seine engagierte Hilfe bei der Interpretation der ^{13}C-NMR-Spektren .

Herr Dr. W. Dietrich nahm das ^{1}H-NMR-Spektrum des Moenodien (171) mit einem selbstkonstruierten, temperierbaren Probenkopf bei - 20 °C auf .

Frau L. Hemsdorf, Frau I. Dröge und Herr H.-J. Hartmann führten die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Messungen, mit Ausnahme der 60-MHz-^{1}H-NMR-Untersuchungen, aus.

Für die massenspektroskopischen Untersuchungen danke ich Herrn Dr. D. Müller und Frau I. Schäfer .

Herr K. Hobert machte mich mit der gaschromatographischen Untersuchungsmethode vertraut und unterstützte mich darin .

Der Hoechst AG, Frankfurt, und hier vor allem Herrn Dr. G. Huber, danke ich für die Überlassung von Moenomycin A, sowie für die Durchführung des Markierungsexperimentes.

Frau A. Ponty stand mir zur Durchführung und Reproduktion einiger Syntheseschritte zur Verfügung . Für ihre gewissenhafte und sorgfältige Arbeit möchte ich ihr ganz besonders danken .

8 Abkürzungen, Akronyme, Kürzel

abs.	absolut	hpts.	hauptsächlich
Ac	Acetyl	Hz	Hertz
Äquiv.	Äquivalent	IR	Infrarot-Spektroskopie
allyl.	allylisch	J	Kopplungskonstante
Alk	Alkyl	konz.	konzentriert
Ar	Aryl	LDA	Lithiumdiisopropylamid
aromat.	aromatisch	Lit.	Literaturwert
Ber.	Berechneter Wert	M	Molekülion
Bu	Butyl	m	Multiplett(NMR),mittel(IR)
d	Dublett	Me	Methyl
DB	Dibenzo	m-CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
DBU	1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-7-undecen	MHz	Megahertz
		min	Minute
DC	Dünnschichtchromatographie	MS	Massenspektroskopie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	Ms	Mesyl
dd	doppeltes Dublett	NMR	Kernmagnetische Resonanz
DiBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	Nu	Nucleophil
DMAP	Dimethylaminopyridin	org.	organisch
DME	1,2-Dimethoxyethan	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DMF	Dimethylformamid	Ph	Phenyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	PP	Pyrophosphat
dt	doppeltes Triplett	proz.	prozentig
Et	Ethyl	Py	Pyridin
FID	Flammen-Ionisations-Detektor	q	Quartett
GC	Gaschromatographie	R	Alkylrest
Gef.	Gefundener Wert	R_f	Charakteristikum der DC
Ger	Geranyl	R_t	Retentionszeit (GC)
ges.	gesättigt	RT	Raumtemperatur
h	Stunde	s	Singulett(NMR), stark(IR),
Hal	Halogenid		Sekunde
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid	SC	Säulenchromatographie

Sdp.	Siedepunkt	UV	Ultraviolett-Spektroskopie
Schmp.	Schmelzpunkt	verbr.	verbreitert
sex	Sextett	verd.	verdünnt
subst.	substituiert	vs	sehr stark
t	Triplett	vw	sehr schwach
tert	tertiär	w	schwach
THF	Tetrahydrofuran	wässr.	wässrig
TMS	Tetramethylsilan	X	funktionelle Gruppe
Ts	Tosyl	Zers.	Zersetzung

9 Reagenzien und Reaktionsverfahren

Acetylierung 223

Acetylchlorid 226

Alkylierung - mit $Na/PhCH_3$ 165, 187

- mit LDA/THF 182, 218

- mit NaH/DMF 219

- mit BuLi/THF 244, 247

Amidierung 243

Baeyer-Villiger-Oxidation 183, 186, 212

Beckmann-Umlagerung 184, 185

Benzoylchlorid 242

Bis-rhodium-dicarbonyl-chlorid 194

α-Bromierung 249

n-Butyllithium zur Alkylierung 244, 247

zur Darstellung von —→LDA

Chloridierung 165, 241

Desulfonylierung 246, 248

Diazomethan 229

Diisobutylaluminiumhydrid 239, 240

Dibenzo-18-Krone-6 . . . . . 246, 248

Diisopropylamin zur Darstellung von —→LDA

Diphenyldiselenid - zur Darstellung von PhSeBr . . . 233

- als Reagenz 234, 236

Diphenyldisulfid 214

4-DMAP 205, 206

Epoxidierung 251

Essigsäureanhydrid 223

Esterspaltung, selektive 220

Ethyldiazoacetat 163

Fragmentierungsversuche - mit NaH/DMSO 172, 173, 192, 193

- mit KOtBu 197

- mit $NaOCH_3$ 177, 198

Hexamethylphosphorsäuretriamid 220, 221, 238, 247

Hydrierung, katalytische - mit Pd/C 163
- mit PtO_2 . . . . . 168, 201
Hydroxylamin 184, 213
Hydroxylamin-O-sulfonsäure 184, 213
Jones-Oxidation 226
Kaliumcyanid 178
Kalium-tert-butylat 197
18-Krone-6 178
Lithium in fl. Ammoniak 224, 225
Lithiumaluminiumhydrid 166, 180, 188, 200, 207, 222, 239, 244
Lithiumcarbonat 249
LDA 182, 214, 218, 233, 234, 236
Lithium-n-propylmercaptid 220
meta-Chlorperbenzoesäure 183, 186, 212
2-Mercaptobenzothiazol 215
Mesylchlorid 206
Methyljodid 192
Morpholin 215, 243
2-Morpholinothio-benzothiazol - Darstellung . . . 215
- zur Sulfenylierung . 215, 216, 221
Natrium in fl. Ammoniak 246, 248
Natrium in Toluol 165, 187
Natriumcyanid 221
Natrium-dimethylsulfinyl-carbanion 172, 173, 192, 193
Natriumhydrid in DMF 215
Natrium-meta-periodat 234
Natriummethylat 163, 177, 198
Norbornadien-rhodium-(I)-chlorid 195
Oxetanspaltungen 174, 194-196
Oxidationen - mit Silber(II)oxid 228
- mit Silber(I)oxid 228, 229
- mit —>Wasserstoffperoxid .
- mit Jones-Reagenz 226
- mit Natrium-meta-periodat 234
- mit —>Pyridiniumchlorochromat
Oximbildung 184
Ozonolyse 251

Phenylselenylbromid 233, 236, 238
Phosphorylchlorid 243
Photolysen 179, 182, 209, 210, 212
Pyridiniumchlorochromat 176, 181, 196, 201, 204, 208, 212, 227
Reduktion - mit → Lithiumaluminiumhydrid
- mit Diisobutylaluminiumhydrid 239, 240
Reduktive Eliminierung 224, 225
Robinson-Annelierung 163, 249
Schwefeltrioxid 241
Selenylierung - mit Phenylselenylbromid 233, 236, 238
- mit Diphenyldiselenid 234, 236
Silbernitrat/Natronlauge 229
Sulfenylierung 214, 215, 216
Sulfonsäurechloride, Darstellung und Amidierung . . 243
Tetrachlomethan - zur Chloridierung 165, 241
- zur Beckmann-Umlagerung 185
Tosylierungen 169, 189, 202, 205
Triethyloxoniumtetrafluoroborat 163
Trimethylphosphit 251
Triphenylphosphin 165, 241
Veresterung - mit Diazomethan 229
- mit methanolischer HCl 226
Wasserstoffperoxid - zur Oxidation 233, 235, 237, 239
- zur Epoxidierung 251
Zirkonocen 174, 196

10 Literatur

1. K.H.Wallhäuser, G.Nesemann, P.Präve, A.Steigler
Antimicrob. Agents Chemotherapy 1965, 734

2. G.Huber, "Moenomycin and Related Phosphorus-Containing Antibiotics", in F.E.Hahn (Ed.), Antbiotics, Vol. V/1, Springer, Berlin, 1979

3. P.Welzel, F.-J.Witteler, D.Müller, W.Riemer
Angew. Chem. 93, 130 (1981)

4. Y.van Heijenoort, M.Derrien, J.van Heijenoort
F.E.B.S. Lett. 89, 141 (1978)

5. B.Wietfeld
Diplomarbeit, Bochum, 1981

6. R.Tschesche, F.-X.Brock, I.Duphorn
Liebigs Ann. Chem. 720, 58 (1968)

7. P.B.D.de la Mare in P.de Mayo (Ed.), Molecular Rearrangements, part one, Interscience, New York, 1963, S. 27 ff

8. R.Tschesche, J.Reden
Liebigs Ann. Chem. 1974, 853

9. P.A.Grieco, Y.Masaki, D.Boxler
J. Am. Chem. Soc. 97, 1597 (1975)

10. R.M.Coates, M.W.Johnson
J. Org. Chem. 45, 2685 (1980)

11. P.J.Kocienski
J. Org. Chem. 45, 2037 (1980)

12. J.H.Winter, Chemische Syntheseplanung in Forschung und Industrie, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1982

13. D.V.Banthorpe, B.V.Charlwood in A.A.Newman (Ed.), Chemistry of Terpenes and Terpenoids, Academic Press, London, 1972, S. 337 ff

14. Unter Biosynthese wird nur die experimentell belegte Biogenese verstanden, in Anlehnung an F.R.Stermitz, H.Rapoport, J. Am. Chem. Soc. 83, 4045 (1961) .

15. M.Tanabe, G.Detre
J. Am. Chem. Soc. 88, 4515 (1966)

16. T.J.Simpson
Chem. Soc. Rev. 4, 497 (1975)

17. A.G.McInnes, J.L.C.Wright
Acc. Chem. Res. 8, 313 (1975)

18. D.Böttger
Diplomarbeit, Bochum, 1979

19. H.Neumann, D.Seebach
Chem. Ber. 111, 2785 (1978)

20. R.A.Benkeser
Synthesis 1971, 347
weitere Literaturzitate sind Lit. 195 zu entnehmen

21. A.M.Moiseenkov, E.V.Polunin, A.V.Semenovsky
Tetrahedron Lett. 1979, 4759

22. C.A.Grob
Angew. Chem. 81, 543 (1969)

23. W.G.Dauben, G.W.Shaffer, N.D.Vietmeyer
J. Org. Chem. 33, 4060 (1968)

24. K.E.Harding, R.C.Ligon, C.-Y.Tseng, T.-C.Wu
J. Org. Chem. 38, 3478 (1973)

25. N.E.Searle
Org. Synth., Coll. Vol. IV, 424 (1963)

26. W.L.Mock, M.E.Hartmann
J. Am. Chem. Soc. 92, 5767 (1970)

27. H.J.Liu, S.P.Majumdar
Synth. Comm. 5, 125 (1975)

28. B.Eistert, F.Haupter, K.Schank
Liebigs Ann. Chem. 665, 55 (1963)

29. 2,6-Adamantandion-1,5-di-(methylcarboxylat) wurde von Dr. R. Wiartalla zur Verfügung gestellt.

30. Sadtler-Standard-Carbon-13-NMR Spectra, Philadelphia 1976
a) Nr. 1889C , b) Nr. 962C , c) Nr. 559C , d) Nr. 1749C bzw. 1751C , e) Nr. 1102C , f) Nr. 700C

31. Y.J.Gol´dfarb, L.J.Belen`kii
Russ. Chem. Rev. 29, 214 (1960)

32. J.G.Calzada, J.Hooz
Org. Synth. 54, 63 (1974)

33. F.Bohlmann, R.Zeisberg
Org. Magn. Res. 7, 426 (1975)

34. E.Breitmaier, W.Voelter , ^{13}C-NMR-Spectroscopy , Verlag Chemie, Weinheim, 1974 , S.136

35. H.Duddeck
Habilitationsschrift, Bochum, 1978

36. F.Elsinger
Org. Synth, Coll. Vol. V, 76 (1973)

37. R.B.Moffett
Org. Synth, Coll. Vol. IV, 834 (1963)

38. Zur Nomenklatur empfehlen sich folgende Artikel
R.S.Cahn, C.Ingold, V.Prelog
Angew. Chem. 78, 413 (1966)
IUPAC-Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry
Pure Appl. Chem. 45, 11 (1976)
V.Prelog, G.Helmchen
Angew. Chem. 94, 614 (1982)

39. D.C.Wigfield
Tetrahedron 35, 449 (1979)

40. Organikum, VEB Verlag, Berlin, 1969, S.314

41. W.S.Johnson, J.C.Collins Jr., R.Pappo, M.B.Rubin, P.J.Kropp, W.F.Johns, J.E.Pike, W.Bartmann
J. Am. Chem. Soc. 85, 1409 (1963)

42. W.F.Johns, R.M.Lukes, L.H.Sarett
J. Am. Chem. Soc. 76, 5026 (1954)

43. F.Nerdel, H.Kaminski, P.Weyerstahl
Chem. Ber. 102, 3679 (1969)

44. R.H.Wiley
Org. Mass Spectr. 4, 55 (1970)

45. R.Zurflüh, E.N.Wall, J.B.Siddall, J.A.Edwards
J. Am. Chem. Soc. 90, 6224 (1968)

46. E.J.Corey, R.B.Mitra, H.Uda
J. Am. Chem. Soc. 86, 485 (1964)

47. G.Kinast, L.-F.Tietze
Chem. Ber. 109, 3626 (1976)

48. E.Wenkert, P.Bakuzis, R.J.Baumgarten, C.L.Leicht H.P.Schenk
J. Am. Chem. Soc. 93, 3208 (1971)

49. F.Nerdel, D.Frank, H.-J.Lengert, P.Weyerstahl
Chem. Ber. 101, 1850 (1968)

50. C.A.Grob, W.Baumann
Helv. Chim. Acta 38, 594 (1955)

51. U.E.Matter, C.Pascual, E.Pretsch, A.Pross, W.Simon S.Sternhell
Tetrahedron 25, 691 (1969)

52. A.Balsamo, P.Crotti, M.Ferretti, F.Macchia
J. Org. Chem. 40, 2870 (1975)

53. H.A.J.Carless
Tetrahedron Lett. 1974, 3425

54. A.D.Clements, H.M.Frey, J.G.Frey
J. Chem. Soc., Farad I 1975, 2485

55. K.A.Holbrook, R.A.Scott
J.Chem. Soc., Farad I 1974, 43

56. S.Searles in A.Weissberger, Heterocyclic Compounds, Vol. 19, II , Interscience, New York-London-Sydney, 1964, S. 983

57. G.Jones II., M.A.Acquadro, M.A.Carmody
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1975, 206

58. G.Erker
J. Organomet. Chem. 134, 189 (1977)

59. M.D.Rausch
Pure Appl. Chem. 30, 523 (1972)

60. G.Erker, persönliche Mitteilung

61. E.J.Corey, J.W.Suggs
Tetrahedron Lett. 1975, 2647

62. H.Marschall, F.Vogel
Chem. Ber. 107, 2176 (1974)

63. M.Hesse, H.Meier, B.Zeeh , Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Weinheim, 1979
a) S. 63 und 64, b) S.68 , c) S. 76

64. C.L.Liotta, H.P.Harris
J. Am. Chem. Soc. 96, 2250 (1974)

65. D.Landini, F.Montanari
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1974, 879
J.W.Zubrick, B.I.Dunbar, H.D.Durst
Tetrahedron Lett. 1975, 71

66. F.L.Cook, C.W.Bowers, C.L.Liotta
J. Org. Chem. 39, 3416 (1974)

67. J.S.Bradshaw
J. Org. Chem. 31, 237 (1966)

68. J.March, Advanced Organic Chemistry, McGraw-Hill, Tokyo, 1972 , Fußnote 228, S. 315 und dort zitierte Literatur

69. Eine analoge Zwischenstufe tritt auf bei
E.J.Corey, G.Schmidt
Tetrahedron Lett. 21, 731 (1980)

70. J.D.Coyle, H.A.I.Carless
Chem. Soc. Rev. 1, 465 (1972)

71. J.C.Dalton, N.J.Turro
Ann. Rev. Phys. Chem. 21, 499 (1970)

72. N.J.Turro, J.C.Dalton, K.Dawes, G.Farrington,
R.Hautala, D.Morton, N.Niemczyk, N.Schore
Acc. Chem. Res. 5, 92 (1972)

73. P.Yates
Pure Appl. Chem. 16, 93 (1968)

74. J.Kossanyi, B.Fürth, J.P.Morizur
Tetrahedron Lett. 1973, 3459

75. E.Hardegger, H.Furter, J.Kiss
Helv. Chim. Acta 41, 2401 (1958)

76. H.Rapoport, R.M.Bonner
J. Am. Chem. Soc. 73, 2872 (1951)

77. P.J.Wagner in P.deMayo, Rearrangements in Ground and
Excited States, Vol 3, Academic Press, New York, 1980

78. T.Milkova, H.Stein, A.Ponty, D.Böttger, P.Welzel
Tetrahedron Lett. 23, 413 (1982)

79. P.Bladon, W.McMeekin, I.A.Williams
J. Chem. Soc. 1963, 5727

80. A.Baeyer, V.Villiger
Chem. Ber. 32, 3625 (1899)

81. C.H.Hassall
Org. React. 9, 73 (1957)

82. R.Criegee
Liebigs Ann. Chem. 560, 127 (1948)

83. G.H.Posner, G.L.Loomis
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 892

84. D.Seebach, D.Enders
Chem. Ber. 108, 1293 (1975)

85. N.Prileschajev
Chem. Ber. 42, 4811 (1909)

86. P.A.Grieco, Y.Ohfune, Y.Yokoyama, W.Owens
J. Am. Chem. Soc. 101, 4749 (1979)

87. E.J.Corey, N.M.Weinshenker, T.K.Schaaf, W.Huber
J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969)

88. M.A.W.Finch, S.M.Roberts, G.T.Woolley, R.F.Newton
J. Chem. Soc., Perk. I 1981, 1725

89. J.K.Whitesell, R.S.Matthews, A.M.Helbling
J. Org. Chem. 43, 784 (1978)

90. S.L.Friess
J. Am. Chem. Soc. 71, 2571 (1949)

91. E.Beckmann
Chem. Ber. 19, 988 (1886)

92. L.G.Donaruma, W.Z.Heldt
Org. React. 11, 1 (1960)

93. R.B.Moffett
J. Chem. Eng. Data 25, 176 (1980)

94. A.M.Alekseev, N.S.Kulikov, V.N.Volkov, A.D.Abaeva, V.A.Valovoi
J. Org. Chem. USSR 15, 884 (1979)

95. S.Eiga, K.Matsumoto, T.Furata
Japan Pat. 7520043 , CA 84, 58679d (1976)

96. R.M.Waters, N.Wakabayashi, E.S.Fields
Org. Prep. Proc. Int. 5, 53 (1973)

97. M.Cunningham, L.S.Nglim, G.Just
Can. J. Chem. 49, 2991 (1971)

98. R.T.Conley, B.E.Nowak
J. Org. Chem. 27, 3130 (1962)

99. G.A.Olah, A.P.Fung
Synthesis 1979, 537

100. W.H.McFadden, E.A.Day, M.J.Diamond
Anal. Chem. 37, 89 (1965)

101. E.Honkanen, T.Moisio, P.Karvonen
Acta Chem. Scand. 19, 370 (1965)

102. J.-L.Pierre, H.Handel
Tetrahedron Lett. 1974, 2317

103. Ö.Kovács, Z.Tuba, J.Weisz, G.Schneider
Chem. Ind. 1961, 1222

104. N.L.Allinger, M.Nakazaki, V.Zalkow
J. Am. Chem. Soc. 81, 4074 (1959)

105. K.C.Bishop III
Chem. Rev. 76, 461 (1976)

106. M.Sohn, J.Blum, J.Halpern
J. Am. Chem. Soc. 101, 2694 (1979)

107. E.W.Abel, M.A.Bennett, G.Wilkinson
J. Chem. Soc. 1959, 3178

108. S.Julia, C.Gueremy
Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, 3002

109. N.Bosworth, P.D.Magnus
J. Chem. Soc., Perk.I 1973, 76

110. F.Nerdel, D.Frank, H.Marschall
Chem. Ber. 100, 720 (1967)

111. Y.Tsuda, T.Tanno, A.Ukai, K.Isobe
Tetrahedron Lett. 1971, 2009

112. R.H.Bisceglia, C.J.Cheer
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1973, 165

113. S.Wolff, W.C.Agosta
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1973, 771

114. W.F.Ermann, R.S.Treptow, P.Bakuzis, E.Wenkert
J. Am. Chem. Soc. 93, 657 (1971)

115. K.B.Wiberg, G.W.Klein
Tetrahedron Lett. 1963, 1043

116. K.-D.Klinkmüller, H.Marschall, P.Weyerstahl
Chem. Ber. 108, 191, 203 (1975)

117. D.S.Weiss, P.M.Kochanek, J.L.Lipka
Tetrahedron Lett. 1977, 1261

118. Th. Schubert
Dissertation, Bochum, 1981

119. P.J.Wagner, P.A.Kelso, A.E.Kemppainen, R.G.Zepp
J. Am. Chem. Soc. 94, 7500 (1972)

120. D.E.Pearson, O.D.Keaton
J. Org. Chem. 28, 1557 (1963)

121. N.E.Gordon, E.E.Reid
J. phys. Chem. 26, 773 (1922)

122. R.N.Keller, P.A.S.Smith
J. Am. Chem. Soc. 66, 1122 (1944)

123. P.Geneste, G.Lamaty, J.R.Roque
Tetrahedron 27, 5561 (1971)

124. H.C.Brown, K.Ichikava
Tetrahedron 1, 221 (1957)

125. A.Finiels, P.Geneste
Bull. Soc. Chim. Fr. 1979, II, 366

126. G.Lamaty, A.Petitjean, J.P.Roque, A.Natat
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 98, 400 (1979)

127. A.Zabza, H.Kuczynski, Z.Chabudzinski, G.Piotrowska
Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim. 21, 1 (1973)
CA 78, 124727x (1973)

128. A.Zschunke, F.-J.Strüber, R.Borsdorf
J. prakt. Chem. 311, 296 (1969)

129. L.Ayotte, R.St-Amour, M.St-Jacques, W.E.Hull
Tetrahedron Lett. 21, 793 (1980)

130. M.St-Jacques, C.Vaziri, D.A.Frenette, A.Goursot, S.Fliszár
J. Am. Chem. Soc. 98, 5759 (1976)

131. M.St-Jacques, C.Vaziri
Tetrahedron Lett. 1972, 4331

132. B.M.Trost, T.N.Salzmann, K.Hiroi
J. Am. Chem. Soc. 98, 4887 (1976)

133. D.Seebach, M.Teschner
Chem. Ber. 109, 1601 (1976)

134. H.O.House, M.Gall, H.D.Olmstead
J. Org. Chem. 36, 2361 (1971)

135. B.M.Trost
Chem. Rev. 78, 363 (1978)

136. B.M.Trost
Acc. Chem. Res. 11, 453 (1978)

137. T.Kumamoto, S.Kobayashi, T.Mukaiyama
Bull. Chem. Soc. Jap. 45, 866 (1972)

138. S.Torii, H.Tanaka, H.Okumoto
Bull. Chem. Soc. Jap. 52, 267 (1979)

139. S.Torii, H.Tanaka, M.Ukida
J. Org. Chem. 43, 3223 (1978)

140. E.L.Carr, G.E.P.Smith Jr, G.Alliger
J. Org. Chem. 14, 921 (1949)

141. A.G.Schultz, Y.K.Yee
J. Org. Chem. 41, 4044 (1976)

142. M.W.Rathke, A.Lindert
J. Am. Chem. Soc. 93, 2318 (1971)

143. S.Boatman, C.R.Hauser
Org. Synth., Coll. Vol. V, 785 (1973)

144. A.W.Johnson, E.Markham, R.Price
Org. Synth., Coll. Vol. V, 785 (1973)

145. B.M.Trost, A.J.Bridges
J. Am. Chem. Soc. 98, 5017 (1976)

146. H.Kotake, K.Inomata, S.Aoyama, H.Kinoshita
Chem. Lett. 1977, 73

147. DMS - Spektrenkartei , Nr. 8543

148. A.W.Hofmann
Chem. Ber. 20, 1788 (1887)

149. J.D.Kendall, H.G.Suggate
J. Chem. Soc. 1949, 1503

150. J.McMurry
Org. React. 24, 187 (1976)

151. M.Node, K.Nishide, M.Sai, E.Fujita
Tetrahedron Lett. 1978, 5211

152. J.McMurry, G.B.Wong
Synth. Comm. 2, 389 (1972)

153. N.Kornblum, S.Singaram
J. Org. Chem. 44, 4727 (1979)

154. E.J.Corey, T.M.Brennan, R.L.Carney
J. Am. Chem. Soc. 93, 7316 (1971)

155. P.A.Bartlett, W.S.Johnson
Tetrahedron Lett. 1970, 4459

156. S.Wolfe, J.-B.Ducep, J.D.Greenhorn
Can. J. Chem. 53, 3435 (1975)

157. P.Müller, B.Siegfried
Helv. Chim. Acta 57, 987 (1974)

158. W.G.Dauben, E.J.Deviny
J. Org. Chem. 31, 3794 (1966)

159. G.C.Levy (Ed.), Topics in Carbon-13-NMR-Spectroscopy, Vol 3, Wiley, New York, 1979

160. D.L.J.Clive
Tetrahedron 34, 1049 (1978)

161. D.L.J.Clive
Aldrichimica Acta 11, 43 (1978)

162. H.J.Reich
Acc. Chem. Res. 12, 22 (1979)

163. H.J.Reich, J.M.Renga, J.L.Reich
J. Am. Chem. Soc. 97, 5434 (1975)

164. A.Bowers, T.G.Halsall, E.R.H.Jones, A.J.Lemin
J. Chem. Soc. 1953, 2548

165. E.J.Eisenbraun
Org. Synth., Coll. Vol. V, 310 (1973)

166. E.Baer, J.M.Grosheintz, H.O.L.Fischer
J. Am. Chem. Soc. 61, 2607 (1939)

167. S.C.Thomason, D.G.Kubler
J. Chem. Ed. 1968, 546

168. M.Shamma, H.R.Rodriguez
Tetrahedron 24, 6583 (1968)

169. L.Syper
Tetrahedron Lett. 1967, 4193

170. E.J.Corey, N.W.Gilman, B.E.Ganem
J. Am. Chem. Soc. 90, 5616 (1968)

171. F.Jirsa
Z. anorg. allg. Chem. 225, 302 (1935)

172. R.N.Hammer, J.Kleinberg
J. inorg. Synth. IV, 12

173. L.B.Barkley, M.W.Farrar, W.S.Knowles, H.Raffaelson
J. Am. Chem. Soc. 76, 5017 (1954)

174. D.N.Jones, D.Mundy, R.D.Whitehouse
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 86

175. T.J.Brocksom, N.Petragnani, R.Rodrigues
J. Org. Chem. 39, 2114 (1974)

176. K.B.Sharpless, R.F.Lauer, A.Y.Teranishi
J. Am. Chem. Soc. 95, 6137 (1973)

177. M.Cinquini, S.Colonna, R.Giovini
Chem. Ind. (London) 1969, 1737

178. W.L.Dilling, R.A.Plepys
J. Org. Chem. 35, 2971 (1970)

179. E. Winterfeldt
Synthesis 1975, 617

180. K.E.Wilson, R.T.Seidner, S.Masamune
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 213

181. A.V.Semenovsky, E.V.Polunin, I.M.Zaks, A.M.Moiseenkov
Bull. Acad. Sci. USSR 28, 1240 (1979)

182. T.Akiyama, M.Sugihara, T.Imagawa, M.Kawanisi
Bull. Chem. Soc. Jap. 51, 1251 (1978)

183. C.L.Liotta, H.P.Harris, M.McDermott, T.Gonzalez, K.Smith
Tetrahedron Lett. 1974, 2417

184. H.D.Durst
Tetrahedron Lett. 1974, 2421

185. G.Swift, D.Swern
J. Org. Chem. 32, 511 (1967)

186. L.-F.Tietze, Th.Eicher , Reaktionen und Synthesen, Thieme, Stuttgart, 1981, S. 115

187. S.Letcher
J. chem. Education 57, 220 (1980)

188. J.A.Mills
J. Chem. Soc. 1951, 2332

189. G.Grynkiewicz, H.Burzyńska
Tetrahedron 32, 2109 (1976)

190. P.D.Magnus
Tetrahedron 33, 2019 (1977)

191. A.M.Moiseenkov, E.V.Polunin, A.V.Semenovsky
Tetrahedron Lett. 22, 3309 (1981)

192. G.L.Olson, H.-C.Cheung, K.D.Morgan, C.Neukom, G.Saucy
J. Org. Chem. 41, 3287 (1976)

193. A.M.Moiseenkov, E.V.Polunin, A.V.Semenovsky
Angew. Chem. 93, 1122 (1981)

194. W.Dumont, P.Bayet, A.Krief
Angew. Chem. 86, 857 (1974)

195. H.Said
Diplomarbeit, Bochum, 1982

196. D.Seebach, N.Peleties
Chem. Ber. 105, 511 (1972)

197. D.Seebach
Angew. Chem. 91, 259 (1979)

198. K.Deuchert, U.Hertenstein, S.Hünig, G.Wehner
Chem. Ber. 112, 2045 (1979)

199. S.Hünig, G.Wehner
Synthesis 1975, 180

200. D.A.Evans, L.K.Truesdale
Tetrahedron Lett. 1973, 3937

201. L.Jacobs
Org. React. 5, 1 (1949)

202. K.N.Campbell, B.K.Campbell
Org. Synth., Coll. Vol. IV, 117 (1963)

203. A.L.Henne, K.W.Greenlee
J. Am. Chem. Soc. 65, 2020 (1943)

204. G.Zweifel, R.B.Steele
J. Am. Chem. Soc. 89, 5085 (1967)

205. E.J.Corey, J.W.Suggs
J. Org. Chem. 40, 2554 (1975)

206. E.J.Corey, P.Ulrich, J.M.Fitzpatrick
J. Am. Chem. Soc. 98, 222 (1976)

207. D.Felix, C.Wintner, A.Eschenmoser
Org. Synth. 55, 52 (1976)

208. J.W.Cornforth, R.H.Cornforth, G.Popjak, I.Y.Gore
Biochem. J. 69, 146 (1958)

209. A.K.Bose, B.Lal
Tetrahedron Lett. 1973, 3937

210. I.Cologne, J.Dreux, M.Thiers
Compt. Rendus 243, 1425 (1956)

211. J.M.Conia, C.Girard
Tetrahedron Lett. 1973, 2767

212. W.S.Johnson, H.Posvic
J. Am. Chem. Soc. 69, 1361 (1947)

213. R.E.Ireland, J.A.Marshall
J. Org. Chem. 27, 1615 (1962)

214. C.Ainsworth
Org. Synth., Coll. Vol. IV, 536 (1963)

215. F.Ramirez, A.F.Kirby
J. Am. Chem. Soc. 74, 4331 (1952)

216. V.G.Berzin, N.S.Vul´fson, L.G.Isaeva, M.N.Sizoi
J. Org. Chem. USSR 11, 322 (1975)

217. W.Koenigs, J.Hoerlin
Chem. Ber. 26, 811 (1893)

218. E.Lippmaa, T.Pehk, K.Andersson, C.Rappe
Org. Magn. Resonance 2, 109 (1970)

219. W.Koenigs, C.Meyer
Chem. Ber. 27, 3465 (1894)

220. A.Damsky
Chem. Ber. 20, 2959 (1887)

221. K.V.Yorka, W.L.Truett, W.S.Johnson
J. Org. Chem. 27, 4580 (1962)

222. R.A.Kretchmer, W.M.Schafer
J. Org. Chem. 38, 95 (1973)

223. W.S.Knowles, Q.E.Thompson
J. Org. Chem. 25, 1031 (1960)

224. W.S.Knowles, Q.E.Thompson
Chem. Ind. (London) 1959, 121

225. E.J.Corey, D.L.Boger
Tetrahedron Lett. 1978, 13

226. H.Plieninger, T.Suehiro
Chem. Ber. 89, 2789 (1956)

227. S.D.Burke, C.W.Murtashaw, J.O.Saunders, M.S.Dike
J. Am. Chem. Soc. 104, 872 (1982)

228. D.Felix, J.Schreiber, G.Ohloff, A.Eschenmoser
Helv. Chim. Acta 54, 2896 (1971)

229. E.J.Corey, H.S.Sachdev
J. Org. Chem. 40, 579 (1975)

230. T.Kametani, K.Suzuki, H.Nemoto
Tetrahedron Lett. 1980, 1469

231. P.J.Kocienski, R.W.Ostrow
J. Org. Chem. 41, 398 (1976)

232. R.H.Shapiro
Org. React. 23, 405 (1976)

233. T.Kametani, K.Suzuki, H.Nemoto
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 1127

234. W.Davies, F.R.Storrie, S.H.Tucker
J. Chem. Soc. 1931, 624

235. D.E.Dorman, M.Jautelat, J.D.Roberts
J. Org. Chem. 36, 2757 (1971)

236. P.A.Couperus, A.D.H.Clague, J.P.C.M.van Dongen
Org. Magn. Resonance 8, 426 (1976)

237. G.Huber, F.Dietrich, Versuchsbericht über die Markierung von Flavomycin, Hoechst AG, Frankfurt, 1976

238. A.G.McInnes, J.A.Walter, J.L.C.Wright, L.C.Vining in Topics in Carbon-13-NMR-Spectroscopy, Vol 2, Wiley-Interscience, New York, 1976 , S. 123 ff

239. Die Verfütterung von [1-^{13}C]-Natriumacetat an die Moenomycin liefernde Kultur wurde bei der Hoechst AG, Frankfurt, unter der Leitung von Herrn Dr. G. Huber im Herbst 1980 durchgeführt.

240. P.A.Pernemalm, C.W.Dence
Acta Chim. Scand. B 28, 453 (1974)

241. D.Kritchevsky, M.R.Kirk
Arch. Biochem. Biophys. 35, 346 (1952)

242. C.F.Lane, G.W.Kramer
Aldrichimica Acta 10, 11 (1977)

243. G.W.Kramer, A.B.Levy, M.M.Midland in H.C.Brown, Organic Synthesis via Boranes, Wiley, Canada, 1975

244. D.W.Adamson, J.Kenner
J. Chem. Soc. 1939, 181, 186

245. P.Walter
Ann. de Chimie 3, 177 (1843)

246. Organikum, VEB-Verlag, Berlin, 1969, S. 297

Lebenslauf

29. November 1954	geboren in Wuppertal als Sohn der Eheleute Artur und Inge Böttger, geb. Frevel
Oktober 1960 - April 1964	Besuch der Volksschulen in Lindau/Bodensee und Schwelm/ Westfalen
Mai 1964 - Juni 1972	Besuch des Märkischen Gymnasiums in Schwelm mit Abschluß der Reifeprüfung
Juli 1972 - Juli 1974	Bundeswehrdienst mit Ernennung zum Leutnant im April 1974
seit Oktober 1974	Chemiestudium an der Ruhr-Universität Bochum mit Diplomprüfungen im Oktober 1978 und April 1979
Mai 1979 - Dezember 1979	Anfertigung der Diplomarbeit unter der Leitung von Herrn Professor Dr. P. Welzel über " Untersuchungen zur Biosynthese des Moenocinol "
Februar 1980 - September 1982	Anfertigung der vorliegenden Dissertation